THESIS

MUNICH

1967

DAS VERHALTEN DER TRANSAMINASEN UND ANDERER FERMENTE IM SERUM BEI AKUTEN VERGIFTUNGEN DURCH SCHLAFMITTEL INSBESONDERE DURCH METHYPRYLON

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Hans-Georg Maier

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0019

AUS DEM KRANKENHAUS RECHTS DER ISAR, MÜNCHEN
II. MEDIZINISCHE ABTEILUNG
Chefarzt: Professor Dr. med. Hans LEY

DAS VERHALTEN DER TRANSAMINASEN UND ANDERER FERMENTE IM SERUM BEI AKUTEN VERGIFTUNGEN DURCH SCHLAFMITTEL INSBESONDERE DURCH METHYPRYLON

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Georg Maier

aus München

München 1967

LEIDIG-DRUCK, 8000 München-25, Schöttlstr. 9, Tel. 77 26 33

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. LEY
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. LAVES
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1967

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

Abschnitt I	EINLEITUNG
Abschnitt II	ANDERWEITIGE BERICHTE ÜBER METHYPRYLONINTOXIKATIONEN
Abschnitt III	TOXISCHE LEBERSCHÄDEN
Abschnitt IV	ENZYMDIAGNOSTIK VON LEBERSCHÄDEN
Abschnitt V	THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN
Abschnitt VI	ERGEBNISSE AUS DEM KRANKENGUT
Abschnitt VII	ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG DER ERGEBNISSE AUS DEM KRANKENGUT
Abschnitt VIII	LITERATURVERZEICHNIS

Abschnitt I

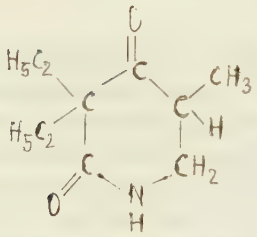
EINLEITUNG

In den letzten Jahren konnte eine deutliche Zunahme von Schlafmittelvergiftungen beobachtet werden. Verschiedene Autoren und Statistiken berichten darüber. So konnte A. Dönhardt eine Steigerung der behandelten Vergiftungen an der Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona von insgesamt 97 im Jahre 1954 auf 173 im Jahre 1959, feststellen (1, 2).+) Gründe für diese Zunahme sind unter anderem: Die Vorstellung des Laien, Suizid durch Schlafmittel wäre eine der "angenehmsten Arten" aus dem Leben zu scheiden; außerdem ist man sich auch in Laienkreisen vielfach im Klaren darüber, daß eine Schlafmittelvergiftung nichts so Endgültiges darstellt, wie andere Selbsttötungsmethoden, zum Beispiel ein Sprung aus dem Fenster. Mit anderen Worten, Schlafmittelvergiftungen erfolgen sicherlich zum Teil auch aus demonstrativen Gründen. Aber nicht die Ursachen der Intoxikationen, sondern die Auswirkung auf den Organismus des Betroffenen, vor allem dessen Leber, soll Gegenstand dieses Berichtes sein.

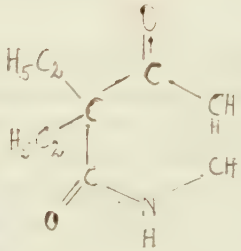
Auch im Münchner Raum auf der toxikologischen Station des Krankenhauses München rechts der Isar wurde in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme von Vergiftungen mit verschiedenen Schlafmitteln (Barbiturate, Nichtbarbiturate usw.) beobachtet. Es stieg die Gesamtzahl der mit Vergiftung aufgenommenen Patienten von 177 im Jahre 1962 auf 457 im Jahre 1965. (Weitere genauere Zahlenangaben im Abschnitt VI und VII). Dabei fiel auch eine deutliche Zunahme von Methyprylonintoxikationen auf. Die Gründe für die Bevorzugung dieses Mittels liegen vielleicht darin, daß es rezeptfrei und sehr weit verbreitet ist. Der leitende Arzt der toxikologischen Station, Herr Dr. Max von Clarmann, im Krankenhaus rechts der Isar, gab den Auftrag, zu prüfen, ob und welche Besonderheiten im klinischen Bild dieser speziellen Schlafmittelvergiftung durch Methyprylon auftraten.
Es handelt sich bei der wirksamen Substanz von Methyprylon chemisch um ein Piperidinderivat, nämlich das 2,4-Dioxo-3,3-Diäthyl-5-methylpiperidin. Es ist zu Pyrithyldion nahe verwandt, das chemisch ein 2,4-Dioxo-3,3-Diäthyl-tetra-hydropyridin ist. Das erstgenannte Mittel ist in Deutschland im Handel unter dem Namen Noludar, das zweite unter dem Namen Persedon.

+) bedeutet laufende Nummer des Literaturverzeichnisses

Hier seien noch die Formeln der beiden Mittel dargestellt·



Noludar



Persedon

Das Mittel Noludar ist frei von Brom, Barbitursäure oder Carbaminsäure-derivaten. Im Handel ist es in Tabletten zu 200 mg. Mehrere Autoren, unter anderem Kolowrat, Pellmont, Studer und Jürgens, und Pribilla (3, 4, 5, 6, 7) haben sich ausführlich mit der Ausscheidung, dem Abbau, der Verteilung im Organismus, der Toxizität und der Wirkungsbreite auseinander gesetzt.
Methyprylon ist eine farb- und geruchlose Substanz, die in Prismen kristallisiert und bei 74 Grad Celsius schmilzt. Es ist sowohl im Wasser, als auch in Lipoidlösungsmitteln löslich; die wässerige Lösung reagiert schwach sauer (7).

Übereinstimmend wird die gute Wirkung als Einschlaf- und Durchschlafmittel hervorgehoben. Es liegen darüber gerade auch Berichte aus Kinderheilkunde und Geriatrie vor (8, 9). Die therapeutische Dosis liegt bei 1 - 2 (maximal 3) Tabletten, der Wirkungseintritt erfolgt meistens schon nach 20 bis 30 Minuten. Die therapeutische Breite ist als sehr gut zu bezeichnen (6, 7). Alle diese Autoren berichten berichten zum klinischen Bild weitgehend übereinstimmend folgendes:
Der Blutdruck, der von Barbituraten teilweise gesenkt wird, wird von diesen Mitteln auch nach wochenlanger Einnahme nicht verändert. Untersuchungen sowohl des weißen als auch des roten Blutbildes, vor allem durch Pribilla (13) ergaben keinerlei pathologische Veränderungen. Vereinzelt wurde eine leicht erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit festgestellt. Veränderungen der Temperatur und des Pulses konnten nicht registriert werden, auch nicht bei längerer Medikation. Nebenerscheinungen, sofern sie

überhaupt beobachtet wurden, waren alle leichterer Art. Von Organmanifestationen wird in allen diesen Arbeiten nicht berichtet. Es wird weiterhin auf die antikonvulsive Wirkung und die analgetische Wirkung, feststellbar im Tierversuch, hingewiesen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Noludar ein gut wirksames Hypnotikum ist. Unerwünschte Nebenwirkungen sind nach allen diesen Untersuchungen kaum zu erwarten.
Im nächsten Abschnitt wird ausführlicher auf die vereinzelt vorhandenen Berichte von Überdosierungen des Mittels eingegangen werden.
Der Vollständigkeit halber sei noch auf die Arbeit von Peters (10) hingewiesen, in der eine Psychose, ausgelöst durch chronischen Methyprylonabusus, beschrieben wird.

Abschnitt II

ANDERWEITIGE BERICHTE ÜBER METHYPRYLONINTOXIKATIONEN

Zur Beantwortung der Frage, ob bei Methyprylonintoxikationen gehäuft toxische Leberschäden auftreten, wurde die einschlägige Literatur durchsucht. Es gibt überhaupt nur vereinzelt Literatur über Methyprylonintoxikationen, aus der hier im folgenden das Wesentliche berichtet wird.

1. Der früheste Bericht (11) stammt aus dem Jahre 1956. Der Verfasser ist William U. Reidt und der Bericht ist überschrieben "Fatal Poisoning with Methyprylon, A Nonbarbiturate Sedative".
   Reidt beschreibt eine Vergiftung mit 30 Tabletten Noludar (200 mg). Aus der Anamnese war bereits ein weiterer Suizidversuch mit Barbituraten bekannt. Der Patient wurde im komatösen Zustand, ohne Reflexe, eingeliefert. Der Blutdruck war 80/55, EKG und die weiteren Blut- und Aufnahmebefunde waren unauffällig. Es wurde eine Infusion von 1000 ml Glukoselösung verabfolgt, weiterhin wurde eine Intubation ausgeführt und Sauerstoff gegeben. Trotz der Infusion war am 1. - 3. Tag die Harnausscheidung minimal, es zeigten sich subkutane Ödeme. Erst am vierten Tag kam die Diurese mit 850 ml in Gang. Zur Erhöhung des Blutdrucks wurden Nor-Epiphrenin und Hydrocortison gegeben. Trotz der inzwischen in Gang gekommenen Diurese verstarb der Patient am fünften Tag. Bei der Autopsie ergab sich folgendes: in der Lunge wurde eine lobäre Pneumonie festgestellt, die Niere war weitgehend ohne Befund, und im Gehirn lag ein geringes Ödem vor. Die Leber wog 1750 g, war mit Blut überfüllt, geschwollen und zeigte eine fettige Degeneration. Es lag eine Gallestauung in den Gallekanälchen vor. Für eine Zirrhose ergaben sich keine Hinweise.
   Auffällig am Gesamtbild, das der Patient bot, war die Lähmung des Zentralnervensystems (ähnlich bei den Barbituratvergiftungen) und die Hypotonie.
   Abschließend gibt der Verfasser seine Meinung zu den Veränderungen der Leber und Niere kund. Nach seiner Auffassung sind diese Veränderungen nicht Folge einer spezifischen Schädigung durch das Schlafmittel, sondern der Hypotension. Als Todesursache gibt er den Schock an.

2. Ein zweiter einschlägiger Bericht (12) wurde im Jahre 1957 veröffentlicht. Er stammt von E. D. Pellegrino, M. D. und R. R. Henderson, M. D. Er trägt den Titel "Clinical Toxicity of Methyprylon".
Es wird berichtet, daß Methyprylon eines der am häufigsten verwendeten Schlafmittel sei. Es folgt die Beschreibung einer Intoxikation mit Methyprylon. Es handelte sich um einen 45jährigen Mann, der 17 Tabletten (zu 200 mg) in suizidaler Absicht zu sich genommen hatte. Er wurde tief komatös eingeliefert ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme der Tabletten. In der Anamnese fand sich nichts Bedeutendes mit Ausnahme eines erhöhten Grundumsatzes. Der Blutdruck war 130/80, die Atmung oberflächlich. Die Therapie bestand in einer Magenspülung und Intubation, weiterhin erfolgte Sauerstoffzufuhr, 1000 ml Glukoselösung wurden infundiert, die 5%ig war. Innerhalb der nächsten 12 Stunden wurde eine weitere gleichartige Infusion gegeben. Während der ersten 12 Stunden wurden größere Blutdruckschwankungen (sowohl systolisch als auch diastolisch) festgestellt, die vorher erhöhte Temperatur wurde im gleichen Zeitraum normal. Zwei Stunden nach der Aufnahme begann sich der Patient spontan zu bewegen, 12 Stunden nach der Aufnahme war er ansprechbar, er hatte leichtes Erbrechen und war noch leicht lethargisch. Er erholte sich daraufhin vollkommen und zeigte keinerlei Symptome mehr. Am vierten Tag nach der Aufnahme wurde er entlassen.
Im Anschluß daran wird summarisch über 23 Intoxikationen mit Methyprylon berichtet, von denen eine tödlich verlief, und diese eine ist die bereits unter Punkt 1 angeführte Intoxikation. Die Dosis dieser 23 Fälle bewegte sich von 0,8 bis 20 g, das Alter der Patienten von 24 bis 64 Jahre. Das Bild der Vergiftung war im allgemeinen durch eine Lähmung des Zentralnervensystems gekennzeichnet, in einem Fall zeigte sich eine allgemeine Exzitation. In den meisten Fällen war eine abgeschwächte Atmung festzustellen. Eine Hypotonie zeigte sich nur in zwei Fällen. In allen Fällen beschränkte sich die Therapie auf unterstützende Maßnahmen. In einem Fall lag eine Schwangerschaft vor.
Die Herausgeber fassen zusammen: Das klinische Bild der Methyprylonintoxikationen ist ähnlich dem der Barbituratvergiftung. Die Symptome sind - wie bereits zum Teil angeführt - Bewußtseinsverlust, manchmal ein Zustand gesteigerter Erregbarkeit, oberflächliche Atmung, Abfall des Blutdrucks und vereinzelt Abfall der Atemfrequenz.

Die Tatsache, daß eine so starke Dosis wie 20 g keinen tödlichen Ausgang bewirkte, zeigt - nach Meinung der Verfasser - daß "Methyprylon einen großen Spielraum der Sicherheit besitzt", mit anderen Worten, die letale Dosis ist sehr groß. Dies liegt - wieder nach Meinung der Verfasser - darin

begründet, daß Methyprylon keine so hochgradige Atemlähmung hervorruft wie andere Schlafmittel.

Auf Grund von Tierversuchen kommen die Verfasser zu dem Schluß, daß sich die Wirkungsweise von Methyprylon unterscheidet von der Wirkungsweise der Barbiturate. Die Behandlung der Intoxikationen sollte sich - ähnlich wie bei Barbituratvergiftungen - auf unterstützende Maßnahmen beschränken. Darunter verstehen die Verfasser: Freihalten der Luftwege von Aspirationen durch Intubation oder Tracheotomie, weiterhin Sauerstoffgabe und künstliche Beatmung nach Bedarf; außerdem muß auf den Blutdruck wie auch auf den Wasser- und Elektrolythaushalt geachtet werden. Eine Magenspülung sollte auch dann ausgeführt werden, wenn die Einnahme der Tabletten mehrere Stunden zurückliegt. Ausnahmsweise, bei besonderen Umständen, empfiehlt sich die Gabe von Analeptika.

Zusammenfassend weisen die Autoren nochmals darauf hin, daß bei Methyprylon eine andere Wirkungsweise als bei den Barbituraten vermutet wird. Weiterhin wird noch einmal auf die Bedeutung der Behandlung der herabgesetzten Atmung und verminderten Zirkulation hingewiesen. Es wird von keinem Patienten berichtet, daß sich irgendwelche Zeichen für einen Leberschaden gefunden hätten.

3. In der schon erwähnten Arbeit (13) von Pribilla "Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydro-pyridin- und Piperidin- Reihe", erschienen 1959, werden die angeführten Berichte über Methyprylonintoxikationen auszugsweise erwähnt. Darüberhinaus wird eingehend das Bild der Vergiftung beschrieben. Schädigungen der Leber oder des Blutbildes werden nicht mitgeteilt. Die Prognose der mit diesen Mitteln Vergifteten ist nach Meinung des Autors günstiger als bei Barbituratintoxikationen.

4. Eine weitere Arbeit (14) aus dem Jahre 1961 berichtet ebenfalls von einer Methyprylonüberdosierung. Sie wurde geschrieben von G. Woldemar Weiss, D.O. Montclair, New Jersey. Es wird die Intoxikation einer 81jährigen Patientin beschrieben, die 15 Tabletten (zu 200 mg) zu sich genommen hatte.
Die Patientin wurde bewußtlos aufgenommen, der Blutdruck war 105/70, der Puls 62. Eine Magenspülung wurde ausgeführt und Sauerstoff gegeben. Eine Glukoselösung wurde infundiert. Der Patientin wurde ein Katheter eingelegt, die Harnmenge gemessen und analysiert, dabei ergab sich aber nichts Wesentliches. In der Anamnese wurde ein Hochdruck von 220/110 und eine Bürger'sche Krankheit festgestellt. Am nächstfolgenden Tag war

der Blutdruck auf 140/75 angestiegen und der Puls auf 72. Eine zweite Infusion wurde gegeben, im Blutbild wurde eine Leukozytose festgestellt, ansonsten keine wesentlichen anderweitigen Befunde. Nach 33 Stunden ging die Bewußtlosigkeit langsam zurück. Am 10. Tag wurde die Patientin entlassen. Ein Hinweis auf einen Leberschaden fand sich nicht.

5. In einer Arbeit (15) aus dem Jahre 1963 von Schlicht (Berlin) wird von 66 Leberpunktaten von 43 verschiedenen Patienten berichtet.
Aus Tierexperimenten sei bekannt, daß in der Leber bei Intoxikationen vor allem Verfettungen, Verminderung des Glukosegehalts und vereinzelt auch Nekrosen auftreten. Es wird eine Übersicht gegeben, welcher Art die Intoxikationen waren, von denen die Punktate stammen (Barbiturate, Piperidinabkömmlinge, darunter Noludar). Histologisch fand sich eine Verfettung in ungefähr zwei Drittel der Fälle. Das Fett ist dabei vor allem in den Läppchenbezirken, teils fein- teils grobtropfig abgelagert. Weiter wurde eine Läppchenzentralablagerung eines feinkörnigen, braunen Pigmentes in allen Punktaten festgestellt. Bei fünf Punktaten fanden sich vereinzelt Einzelzellnekrosen. Zuletzt wird noch von einer meistens vereinzelten knötchenförmigen Endothelproliferation berichtet.
Es folgt ein Hinweis darauf, daß teilweise eine Verminderung des Ergastoplasmas und ein Aufschießen zahlreicher kleiner membranbegrenzter Vesikel ohne Granulabesatz gefunden wurde. In einem letzten Absatz wird auf die Frage eingegangen, ob diese - nach Ansicht der Verfasserin - geringfügigen Veränderungen Folge der direkten Beeinflussung der Leber durch das eingenommene Mittel sind oder ob diese Veränderungen sekundär zustande kamen.

Die Autorin konnte eine Hypoxämie als Ursache ausschließen, da die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt werden konnte. Ein direkt toxisches Einwirken der Mittel ist also das Wahrscheinlichste. Dies dürfte auch der Grund für die Vermehrung des Lipofuscins und das gehäufte Auftreten der Mitosen sein.

Schließlich wird noch zusammengefaßt, daß also keine schwere Beeinträchtigung des Organs vorlag und die Einnahme auch größerer Schlafmittelmengen an der gesunden Leber keine schwereren Veränderungen nach sich zieht.

Abschnitt III

TOXISCHE LEBERSCHÄDEN

Die Ätiologie der Leberschäden kann nach R. Mancke in sechs Gruppen untergliedert werden. Bei fünf von ihnen gelangt das schädigende Agens auf dem Blutweg an die Leberzelle, dabei gibt es im einzelnen folgende Möglichkeiten:

1. die infektiösen,
2. die stoffwechselbedingten,
3. die ernährungsbedingten,
4. die exogen-toxischen,
5. die kreislaufbedingten, und
6. kann man noch die cholangiogen-infektiösen Schädigungen über die Gallenwege anführen (16).

Bei der Ausbreitung der Schädigungen über den Blutweg kommen vor allem zwei Gefäße in Betracht, die Vena Portae und die Arteria Hepatica. Die beiden Blutströme mischen sich vor dem Eintritt in die Sinusoide, die unmittelbar an das Parenchym grenzen. Hieraus erklärt sich, daß sowohl arteriell-hepatisch als auch venös-portal eingeschwemmte Noxen unmittelbar das Parenchym treffen.

Es sind viele Medikamente bekannt, die auf exogen-toxische Weise - in therapeutischer Dosis oder Überdosierung - Leberschäden auslösen können. Es werden hier unter anderem genannt: Sulfonamide, Antidiabetika, Psychopharmaka, Antibiotika, Kontrastmittel, Narkosemittel, Zytostatika, Antikoagulantien und Schlafmittel aller Art. W. Dölle und G. A. Martini und verschiedene andere Autoren haben diese potentiell Leberschäden hervorrufenden Mittel zusammengestellt oder darüber berichtet (17, 18, 19).

Im Stoffwechsel des Organismus besitzt die Leber ja eine zentrale Stellung für den Umbau und Abbau von Giften, kurz für die "Entgiftung". Sie beeinflußt damit in hohem Maße die Dauer und Stärke der pharmakologischen Wirkung einer Substanz. Für die Entgiftung stehen der Leber folgende Reaktionen zur Verfügung:

1. die Oxydation,
2. die Reduktion,
3. die Konjugation,

4. die Hydrolyse,
5. die Enthalogenisierung,
6. Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff (20).

Bevor diese Reaktionen jedoch stattfinden können, müssen die Gifte zunächst vom Blut in das Lebergewebe gelangen und dabei die Membranen, welche beide Räume trennen, durchdringen. Die Art dieses Übertritts ist somit bedeutungsvoll für die Wirkung einer Substanz. H. Kurz hat zu dem Thema die "Permeation von Giften in die Leber" experimentelle Ergebnisse veröffentlicht (21, 22). Aus seinen Ergebnissen lassen sich diese Schlußfolgerungen ziehen: Das Lebergewebe ist vom Blut durch eine Lipoid-Poren-Membran getrennt. Diese Annahme wird nach Kurz dadurch bewiesen, daß ein Zusammenhang zwischen Verteilungskoeffizienten und Permeationsgeschwindigkeit besteht. Auch Stoffe mit sehr kleinem Verteilungskoeffizienten dringen rasch in die Leber ein. Der leichte Zugang zum Lebergewebe ist von Bedeutung, wenn man bedenkt, daß in der Leber wichtige chemische Umwandlungsprozesse stattfinden.

Wie bei den meisten anderen Organgeweben kennt man auch bei der Leber als Antwort auf eine Schädigung vor allem entzündliche oder degenerative Veränderungen. Das entzündliche Geschehen ist dabei wie üblich an den Gefäßbindegewebsapparat gekoppelt, die degenerativen Veränderungen finden sich vor allem an den Leberparenchymzellen. Selbstverständlich werden entzündliche und degenerative Veränderungen im allgemeinen gleichzeitig vorhanden sein, zum Teil einander folgen: Eine Nekrose kann als Entzündungsreiz wirken, eine Entzündung zur Schädigung der Parenchymzelle und damit zur Nekrose führen. Überwiegen die entzündlichen Vorgänge, so spricht man von Hepatitis, stehen die degenerativ-nekrotischen Vorgänge im Vordergrund, so spricht man von Hepatose. Bei einer Intoxikation jeder Art werden naturgemäß im allgemeinen die degenerativen Vorgänge im Vordergrund stehen. Man wird es also mit einer Hepatose zu tun haben. Histologisch können bei der Hepatose trübe Schwellungen und feintropfige Verfettungen im Zentralläppchenbereich festgestellt werden. Dies ist wohl kaum der Ausdruck einer gestörten Sauerstoffversorgung, als vielmehr Folge einer funktionellen Affinität zum Läppchenzentrum, wobei insbesondere fermentative Leistungen der Leberepithelien gehemmt oder gestört werden.
Die zentralen Läppchennekrosen, die ebenfalls beobachtet werden und deren Zustandekommen bis heute nicht geklärt ist, sind ebenfalls charakteristische histologische Befunde bei Schlafmittelintoxikationen. Verschiedentlich wird angenommen, diese Lokalisation der Schäden hänge mit einer Verlangsamung

des Kapillarstroms in den Läppchen zusammen, so daß hierdurch die Verweildauer der Mittel verlängert und ihre Wirkung intensiviert wird. Diese Veränderungen sind besonders auch charakteristisch für Vergiftungen mit halogenisierten Kohlenwasserstoffen, Blei und einigen Pilzen, charakteristisch aber auch für Schlafmittelvergiftungen. Für die Schlafmittelvergiftungen wird aber auch, wie bereits angedeutet, weniger eine direkte toxische Schädigen diskutiert, als vielmehr eine Schädigung auf Grund von Störungen der Durchblutung und der daraus resultierenden, mangelnden Sauerstoffversorgung.
Das Bild der trüben Schwellung und Verfettung kann auch durch bakterielle Toxine, Gewebeabbauprodukte, Alkoholismus, Über- und Unterernährung entstehen. Im Gegensatz aber zur Epithelverfettung, wie sie im Verlauf einer subakuten bis subchronischen Hepatitis zu beobachten ist, fehlen hier grundsätzlich Nekrosen, Retothelreaktion und zellige Infiltrationen des Interstitiums. Zweifelsfrei trägt eine Vorschädigung der Leber, gleichgültig welcher Genese, zur Manifestation einer Schädigung bei. Auch das gleichzeitige Zusammenkommen einer Mehrzahl schädigender Faktoren darf hier nicht übersehen werden.

H. Popper klassifiziert die Leberschäden in sechs Gruppen:

1. Stoffe von Giftcharakter führen praktisch regelmäßig zu morphologischen Veränderungen, zum Beispiel zentrallobuläre Nekrosen mit und ohne Parenchymverfettung. Typisch hierfür ist die Schädigung durch Tetrachlorkohlenstoff oder Zytostatika.

2. Ikterische Erkrankungen mit Befunden der Gallenobstruktion, bei einer Vielzahl von Medikamenten, die chemisch untereinander nicht verwandt sind; als Beispiel hierfür können Sulfonamidderivate gelten. Elektronenoptisch zeigt sich dabei die Läsion des Gallenexkretionsapparates, die sich aber nicht unbedingt als klinisch faßbarer Ikterus manifestiert. Darüber hinaus kommen vorübergehende, entzündliche Reaktionen vor, für die auch hyperergische Reaktionen diskutiert werden.

3. Eine Gruppe von Medikamenten kann Erscheinungen hervorrufen, die der Virushepatitis sehr ähnlich sind. Dies kann von leichten herdförmigen Nekrosen bis zu diffusen Leberzellnekrosen reichen. Als Beispiel hierfür mögen die Monoaminooxydasehemmer gelten. Die Pathogenese dieser Form ist nicht bekannt, eine Dosisabhängigkeit ist nicht feststellbar.

4. Eine Anzahl von Medikamenten, die nicht nur an der Leber, sondern auch an anderen Organen Schäden hervorrufen.

5. Eine Fettleber kann durch hohe Dosen von Antibiotika hervorgerufen werden, zum Beispiel Tetrazykline.

6. Eine Lebervergrößerung ohne Beeinträchtigung der Funktion kann ebenfalls durch verschiedene Medikamente hervorgerufen werden (23, 24). Diese Einteilung Poppers stützt sich weitgehend auf empirisch-klinische Beobachtungen.

Es sei noch darauf verwiesen, daß ein Organschaden, in unserem Fall ein Leberschaden, auch auf allergischer Basis hervorgerufen werden kann. Der Körper wird durch wiederholten Kontakt mit einer unter der Giftdosis liegenden Menge eines Mittels sensibilisiert, und dies führt dann sekundär zu einer Schädigung. Die hohe Regenerationsfähigkeit der Leber ist bekannt. Am Tier wurde beobachtet, daß manchmal die Hälfte der Lobuli nekrotisch war und dennoch eine Regeneration nach zwei bis drei Wochen festgestellt werden konnte. Die Behauptung, nach einer primären Schädigung sei die regenerierte Leber einer zweiten gleichartigen Schädigung gegenüber widerstandsfähiger, stimmt mit den klinischen Wahrnehmungen keinesfalls überein. Es gilt als sicher, daß eine Wiederholungsschädigung sich ungünstiger auswirkt als die erste Schädigung. Die Annahme eines morphologisch schwer faßbaren Restschadens der Zellen ist also berechtigt (25, 26).

Abschnitt IV

ENZYMDIAGNOSTIK VON LEBERSCHÄDEN

Im Lauf der letzten zehn Jahre wurden wesentliche Fortschritte in der Diagnostik der Erkrankungen und Schäden der Leber (Hepatitis, Hepatose, Zirrhose) gemacht. Einen sehr großen Anteil daran haben die Leberbiopsie und die Fermentdiagnostik (27, 28, 29, 30, 31). Die Fermentdiagnostik wird auch zu der Diagnose anderer Erkrankungen (zum Beispiel Herzinfarkt, Prostata-Karzinom usw.) und der Differentialdiagnose herangezogen. Mit der Enzymdiagnostik haben sich in Deutschland vor allem Amelung, Bruns, Hess, E. und F.W. Schmidt und Wildhirt befaßt. Die Enzyme, die Katalysatoren des Stoffwechsels, werden grundsätzlich in drei Gruppen eingeteilt (32):

1. Exkretorische Enzyme (Verdauungsenzyme)
2. Zellständige Enzyme (die nur unter pathologischen Bedingungen die Zelle verlassen)
3. Plasmaspezifische Enzyme (Gerinnungsfermente)

Unter den zellständigen Enzymen - und nur diese kommen bei der Enzymdiagnostik in Betracht - wird zwischen drei weiteren Typen unterschieden. Das Kriterium dieser Unterscheidung ist die Lokalisation der Enzyme in der Zelle (Bücher, Bartsch, Delbrück, Schimassek). Dabei ergibt sich im einzelnen folgendes:

1. reine Zytoplasmaenzyme (z.B. die Lactatdehydrogenase)
2. Mitochondrienenzyme (z.B. die Glutaminsäuredehydrogenase)
3. Enzyme, die in beiden Zellräumen vorhanden sind (zum Beispiel die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)

Das Auftreten dieser Enzyme läßt also auf eine Schädigung der Grenzmembran der jeweiligen Zelle schließen; infolge der verschiedenen Lokalisation in der Zelle ist aber auch die Austrittsgeschwindigkeit der Enzyme an den Zellstrukturen verschieden (33, 34).
Besonders häufig werden für die Leberdiagnostik in der Klinik die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGOT, SGPT) wegen ihrer hohen Empfindlichkeit bestimmt. Der De-Ritis-Quotient (das Verhältnis von SGOT zu SGPT) hat ebenfalls Bedeutung in diagnostischer und prognostischer Hinsicht; normalerweise liegen die Werte der SGOT-Aktivität höher oder ungefähr gleich hoch

wie die Werte der SGPT-Aktivität. Bei umgekehrtem Verhältnis ist dies ein Hinweis auf pathologische Vorgänge (35). Bei besonderer klinischer Fragestellung und zur genauen Abklärung irgendwelcher pathologischer Vorgänge werden auch noch andere Enzyme herangezogen, nämlich die Lactatdehydrogenase (LDH), die Sorbitdehydrogenase (SDH), die alkalische Phosphatase, die Glutaminsäuredehydrogenase (GSDH) und die Phosphofructaldolase (PFA).

Die Hauptkettenenzyme des Stoffwechsels sind Bestandteil aller Körperzellen und damit nicht oder nur wenig organspezifisch. Bei manchen Enzymen aber sind die Aktivitätsunterschiede zwischen den Organen so groß, daß sie nur in einem bestimmten Organ vorkommen, in einem anderen Organ aber fehlen; in diesem Fall spricht man von der Organspezifität eines Enzyms. Aus dem Auftreten eines Hauptkettenenzyms allein im Serum lassen sich also noch keine brauchbaren diagnostischen Schlüsse ziehen, da das Enzym ja aus verschiedenen Organen stammen kann. Aus der Höhe der Enzymaktivität, mit der die Enzyme im Serum quantitativ erfaßt werden, lassen sich bis jetzt im wesentlichen Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung oder Schädigung ziehen; hierbei überschneiden sich aber die einzelnen Aktivitätsbereiche. Die Enzymaktivität wird unter definierten Standardbedingungen und Standardeinheiten gemessen. Dabei wird die Aktivität und Menge des Enzyms proportional gesetzt und die Aktivitätseinheit auf die Volumeneinheit bezogen. Zur Zeit wird noch eine Vielzahl von Enzymeinheiten angewendet. Es setzt sich aber mehr und mehr die sogenannte Internationale Einheit durch. Ihr Hauptvorteil liegt darin, daß sie zur Bezeichnung aller enzymkatalysierten Reaktionen herangezogen werden kann.

In den Zellen, vor allem auch der Leber, bestehen hohe Enzymkonzentrationen, im Serum nur geringe Konzentrationen an Enzymen; dies hat ein Konzentrationsgefälle zwischen den Zellen und dem Serum zur Folge. Eine Schädigung oder Nekrose der Zelle, die entzündlicher oder toxischer Genese sein kann, führt zu einem zumindest teilweisen Zusammenbruch der Grenzflächenfunktion der Zellwand. Damit ist der Austritt der Enzyme in den extrazellulären Raum ermöglicht. Eine aktive Sezernierung der Enzyme in den extrazellulären Raum ist unwahrscheinlich. Die Höhe des Enzymspiegels im Serum hängt - allgemein gesprochen - von folgenden Faktoren ab:

1. Enzymreichtum der geschädigten Zelle,
2. Anzahl der geschädigten Zellen,
3. Schwere der Schädigung,
4. Durchspülungsgröße der Zelle,
5. Differenz zwischen Ausstrom aus der geschädigten Zelle und Inaktivierung.

Neue Möglichkeiten der Enzymdiagnostik stellen die sogenannten Isoenzyme dar. Dies sind Enzyme gleicher Funktion (Substratspezifität), die sich aber nach ihrer Organherkunft unterscheiden lassen durch die elektrophoretische Trennung, das pH-Optimum, die Hitzeinaktivierung und die Säulenchromatographie. Als Beispiel hierfür kann die Lactatdehydrogenase genannt werden, bei der eine Leber-LDH von z. B. einer Herzmuskel-LDH unterschieden werden kann.
Die Enzyme im einzelnen:

1. Die Transaminasen sind die wohl am häufigsten bestimmten Enzyme überhaupt, da sie sehr "empfindlich" sind, das heißt, sie erscheinen schon bei geringen Zellschädigungen, ja schon bei subklinischen Zellschädigungen im Serum über den Normalwert hinaus vermehrt (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Die SGOT und die SGPT katalysieren die Übertragung einer Aminogruppe von Aminosäuren auf Ketosäuren. Sie sind damit Hauptkettenenzyme und in verschiedenen Organen vorhanden. Darin liegt ihre große diagnostische und prognostische Bedeutung, gleichzeitig liegt aber auch darin der Nachteil begründet, daß sie keinerlei Organspezifität besitzen. Sie erscheinen nicht nur bei Leberaffektionen vermehrt im Serum, sondern auch zum Beispiel beim Herzinfarkt. Der Normalwert liegt bei (maximal) 12 Internationalen Einheiten. Werte darüber werden als pathologisch angesehen (E. und F. W. Schmidt). Toxische Leberschäden, wie etwa Vergiftungen mit Tetrachlorkohlenstoff oder Schlafmitteln führen zu einem Anstieg der Enzymaktivitäten, ähnlich wie bei der Hepatitis, allerdings nicht obligatorisch. Es läßt sich dabei im allgemeinen eine gewisse Dosisabhängigkeit feststellen.

2. Die Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Umwandlung der Milchsäure in Brenztraubensäure (43, 44). Sie ist damit ein typisches Hauptkettenenzym. Ihr Normalwert liegt bei 195 Internationalen Einheiten. Man findet hohe Aktivitätswerte - ähnlich wie bei den Transaminasen - bei den Erkrankungen der Leber, auch toxischer Genese. Die LDH liegt in der Leberzelle in hohen Konzentrationen vor. Erwähnenswert ist noch, daß die LDH häufig extrem hohe Werte beim Bestehen eines primären Leberkarzinoms aufweist. Wie schon kurz erwähnt, gibt es von der LDH mehrere Isoenzyme; im ganzen konnten bis jetzt fünf verschiedene LDH voneinander unterschieden werden. Daraus lassen sich Schlüsse ziehen, woher die erhöhte Aktivität stammt.

3. Die Sorbitdehydrogenase (SDH) wandelt Fructose in den sechswertigen Alkohol Sorbit um (45, 46, 47, 48, 49, 50). Die SDH, die 1955 von Holzer, Haan und Schneider beschrieben wurde, ist das am stärksten

leberspezifische Enzym und findet sich praktisch ausschließlich nur in Leberzellen. Sie ist allerdings mit keiner großen Empfindlichkeit ausgezeichnet. Eine erhöhte Aktivität tritt demnach nur bei Leberzellschäden auf, die entzündlicher oder toxischer Art sein können. In einer Arbeit von Südhof, Hollmann, Kellner und Kapinsky (51) wird berichtet, daß SDH-Erhöhungen bei einer Reihe von Patienten ausnahmslos nur bei klinisch oder laboratoriumsdiagnostisch festgestellten Leberschäden auftraten. Es wird von einer gewissen Dosisabhängigkeit des Fermentanstieges bei toxischen Schäden gesprochen. Der Normalwert im Serum, der nur gelegentlich nachweisbar ist, beträgt 0,4 Einheiten. Wichtig ist ferner noch, daß eine erhöhte SDH-Aktivität bei akuter und chronischer Hepatitis und auch bei hypoxämisch bedingten Leberschäden nachweisbar ist.

4. Alkalische Phosphatase (52). Sie spaltet bei alkalischer Reaktion Phosphorsäureester. Der Normalwert beträgt nach Bodansky-Einheiten 1 - 4, nach King-Armstrong-Einheiten, die vor allem im angelsächsischen Bereich angewendet werden, 3 - 10. Das Ferment kann nicht nur aus der Leber, sondern auch aus den Knochen stammen. Nach der Retentionstheorie, wonach der Anstieg des Enzyms durch eine Störung der Ausscheidung über die Galle zustande kommt, sprechen hohe Phosphatasewerte für einen Verschlußmechanismus. Im Gegensatz dazu stehen aber die Beobachtungen erhöhter Aktivitäten auch ohne Hyperbilirubinämie. Auch bei partieller Gallengangsverlegung, die durch verschiedene Prozesse hervorgerufen werden kann, kommt es zu einem Anstieg des Fermentes.

5. Die Glutaminsäuredehydrogenase (GSDH) findet sich in den Mitochondrien der Leberzellen (52). Ihr Erscheinen in erhöhter Aktivität im Serum bedeutet also einen Mitochondrienschaden. Ihr Normalwert beträgt 0,9 Internationale Einheiten. Die GSDH ist weitgehend leberspezifisch, hat aber gegenüber den Hauptkettenenzymen eine geringere Empfindlichkeit. Sie wird nur bei ausgesprochen schweren Leberzellschäden im Serum vermehrt aufgefunden, Schäden, die bereits meist eine Zellnekrose darstellen.

6. Die Phosphofructaldolase. Mit der Phosphofructaldolase haben sich zuerst und vor allem Leuthart, Testa und Wolf, sowie von Gerlach auseinandergesetzt. Die Phosphofructaldolase spaltet Fructose-1-phosphat in Dioxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd. Unter normalen Bedingungen kann das Ferment im Serum in äußerst geringen Mengen nachgewiesen werden. Die Normalwerte, die von verschiedenen Autoren verschieden angegeben werden, schwanken von 1 - ca. 6 I.E. Das Enzym ist nur hepatogenen Ursprungs und besitzt somit organspezifischen Charakter. Eine Erhöhung

der Aktivität im Serum ist also ein deutlicher Hinweis auf einen vermehrten Übertritt durch eine hepatozelluläre Schädigung. Vor allem ist das Enzym bei akuter Hepatitis erhöht, weniger deutlich bei chronischer Hepatitis (53, 54, 55).

Abschnitt V

THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN

Zur Behandlung der akuten Schlafmittelvergiftungen stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Der Grundgedanke der Behandlung besteht einerseits in der Therapie der eigentlichen Folgen der Vergiftung, andererseits werden Maßnahmen zur Entfernung des Giftes aus dem Organismus ergriffen. Eine Verhinderung der Resorption der einmal aufgenommenen Giftmenge aus dem Magen - Darmtrakt und eine Beschleunigung der Ausscheidung über die Niere, sind - allgemein gesprochen - die Maßnahmen zum Herabsetzen der Giftmenge im Organismus; in ihrer Wirkung und ihrer Bedeutung sind diese Maßnahmen unumstritten.

Neue Gesichtspunkte in der Behandlung brachte die von Kirkegaard und Clemmesen eingeführte sogenannte nordische Therapie, die vor allem Wert legt auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung, das Freihalten der Atemwege und eine Stabilisation des Kreislaufes durch Infusionen; dabei wird auf die Gabe von Analeptika verzichtet. Analeptika sind Pharmaka, die in bestimmten Dosen die Aktivität bestimmter Abschnitte des Zentralnervensystems erhöhen; dies würde bei einer Schlafmittelintoxikation bedeuten, daß die Depression vor allem des Atemzentrums bekämpft wird. Beruhend auf der sogenannten nordischen Therapie und sie erweiternd ist die von Myschetzky und Lassen beschriebene intensivierte Infusionsdiuresetherapie. Nach dieser modifizierten Methode wurden auch zum größten Teil die hier beschriebenen Intoxikationen behandelt. Das Prinzip dieser Behandlung besteht hierbei darin, daß die Diurese um ein Vielfaches gesteigert und damit die Ausscheidung des Schlafmittels erheblich beschleunigt wird (56, 57, 58, 59, 60, 61, 62).

Maßnahmen zur Verhinderung der Resorption der einmal aufgenommenen Giftmenge gibt es nur wenige, und das sind im wesentlichen die Magenspülung und die Gabe von Abführmitteln und Adsorbentien. Dabei ist die Magenspülung verschiedentlich umstritten, es kann aber doch gesagt werden, daß sie, bei nicht zu weit zurückliegender Intoxikation, lege artis ausgeführt, ihren Sinn hat.

Weitere Maßnahmen sind, wie schon zum Teil kurz erwähnt - im Rahmen der sogenannten zweiten Hilfe in der Klinik - folgende:

1. Freihalten der Atemwege - "Bronchustoilette".
   Häufig läßt sich eine Intubation nicht umgehen, verschiedentlich ist eine Tracheotomie notwendig.
2. Richtige Lagerung
   Wegen der Lungenkomplikationen oder der Gefahr eines Dekubitus muß die Lage des Patienten häufig gewechselt werden.
3. Sauerstofftherapie
   Bei schweren Vergiftungen (vor allem mit Barbituraten) wird Sauerstoff wegen der Atemdepression gegeben.

Im einzelnen wurde bei der stufengerechten Therapie der Vergiftungen nach einem von M. v. Clarmann (63) ausgearbeiteten Schema vorgegangen (Schema siehe S. 25). Die Vergiftungen werden dabei in verschiedene Stufen und Zwischenstufen eingeteilt.

Kurz, bevor auf die eigentlich forcierte Diurese eingegangen wird, sei noch auf zwei andere Möglichkeiten der Behandlung hingewiesen:

Die Antidottherapie und die Hämodialyse (64, 65, 66).
Die Antidotbehandlung beabsichtigt, die durch die Vergiftung bedingten Erscheinungen im Organismus soweit als möglich zu beheben. Sie wird vor allem bei Barbituratvergiftungen angewendet, deren Hauptgefahr ja in der Depression des Atemzentrums liegt. Ein Vorteil der Antidotbehandlung liegt in dem relativ geringen Aufwand, den sie erfordert.
Die Hämodialyse (sog. künstliche Niere), ist in ihrer Anwendung auf die Fälle beschränkt, bei denen mit der üblichen Therapie nicht weiterzukommen ist oder schwerwiegende Kontraindikationen bestehen. Diese Kontraindikationen sind vor allem eine exkretorische Niereninsuffizienz und die Vergiftungsstufen IV - V. Bei den hier beschriebenen Intoxikationen waren Hämodialysen nicht erforderlich. Das Prinzip der forcierten Diurese besteht nun darin, die Ausscheidung des oder der Mittel, die normalerweise nur sehr langsam vor sich geht, wesentlich zu beschleunigen (67, 68, 69, 70). Dies wird über Beeinflussung der Nierenfunktion erreicht. Die stärkste Beeinflussung und Beschleunigung der renalen Ausscheidung von Mitteln wird dadurch erreicht, daß durch die Beschleunigung der Diurese die passive Rückdiffusion aus der Tubulusflüssigkeit verhindert wird. Diese Maßnahme hat sich therapeutisch als äußerst wirkungsvoll und wertvoll herausgestellt, und sie kann durch die verschiedensten Diuretika erreicht werden. Weitaus am häufigsten wird die intensivierte Diurese durch die intravenöse Infusion von Harnstoff betrieben, nur vereinzelt werden kurzfristig und einmalig andere Diuretika gegeben. Diese Infusionen

Stufengerechte Therapie der Schlafmittelvergiftungen nach M. v. Clarmann

	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V
Bewußtsein	Benommenheit		Bewußtlosigkeit		
	Anamnese möglich	vereinzelte Antworten			
Bewegung	U. U. Exzitation u. Psychosen "safe state"			Dekubitus u. Pneumoniegefahr	
	Reaktion auf Schmerzreize (gedrehte Hautfalten) Ataxie | oft ruhig Spontaner Lagewechsel		geringe Reaktion auf Schmerzreize Spontaner Lagewechsel selten	Keine Reaktion auf Schmerzreize, kein spontaner Lagewechsel (Dekubitus als Zeichen f. mind. 6-8 Stund. bestehende Vergiftung in Stufe III	
Reflexe	Sehnen- u. Hustenreflexe erhalten			Sehnen- und Hustenreflexe meist fehlend	
	Kornealreflex erhalten, prompte Lichtreaktion der Pupillen			Kornealreflex meist erhalten	Kornealreflex, Anisokorie u. Mydriasis als Signa mali ominis
	keine Krampfneigung	Reflexsteigerungen und Krampfneigung oft bei Glutethimid			
Atmung	In Seiten- oder Bauchlage regelmäßig und mitteltief			Globalinsuffizienz (oberflächlich, verlangsamt, Zyanose) leichte	ausgeprägte

⟶

	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V
Atmung (Fortsetzg. von S. 25)	Atemwege frei	Verlegung der Atemwege möglich			Verlegung der Atemwege in Rückenlage
			Bronchiale Sekretflut		
	Alveolen frei und Bronchien frei		Alveolen frei		Pulmonale Komplikationen
Kreislauf	normale Puls- und Blutdruckverhältnisse			Vasomotorenkollaps, Puls flach ohne Tachycardie, RR meist niedrig, bes. diastol. annähernd normale Amplitude	Hypovolämischer Schock, Tachycardie, schlecht gefüllter Puls, RR-Abfall mit kleiner Amplitude, blasse Zyanose
Temperatur und Blutbild	normal	oft Untertemperatur mäßigen Grades			Hypo- od. Hypertherm.
	normale Leukozytenwerte			Leukozytose durch Azidose ohne stärkere Linksversch.	Linksverschiebung nur bei infekt. Komplikat.
	Hämoglobin- u. Erythrozytenwerte normal				Hb- u. Ery-Anstieg

→

	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V
Therapie	Baulage, dann spont. Lagewechsel		Zweistündiger Lagewechsel		
	unter Überwachung ausschlafen lassen		Sauerstoffinsufflation und Atemhilfe (Absaugen usw.)		bei Atemstillst. u. blasser Zyanose baldm. Intubat. u. künstliche Beatmung
	bei Bedarf Novadral			Plasmaersatzmittel	Plasmaexpand. notfalls Novadr. Hypertensin, Prednis., Aldosteron
	Regelmäßig zum Urinieren auffordern			Harnblasendauerkatheter	
	Psychiatr. Therapie			Falls keine Hyperthermie oder Krampfneigung: Eukraton	
	Flüssige Kost per os	Trinkversuch u. U. Infusion	Bilanzierung d. i. v. Dauertropfinfusion		Phys. Temperaturregelung

von Harnstoff führen zu sehr großen Harnvolumina, nämlich 12 - 15 Liter pro Tag, maximal aber 20 Liter. Die Wirkung des Harnstoffs beruht auf der Verhinderung der Rückresorption von Wasser in den Sammelröhrchen der Niere; Harnstoff wird ja praktisch ausschließlich durch die Niere ausgeschieden. Durch die Infusion kommt ein erhöhtes Angebot in die Nephren und bindet ein entsprechend größeres Wasserquantum im osmolar-äquivalenten Ausmaß. Der Harnstoff verursacht also eine osmotische Diurese. Die Erythrozyten und die Körperzellen zeigen durch die Harnstoffgabe keinen Wasserentzug, da Harnstoff durch sie zu schnell hindurchdiffundiert.

Auf der Seite 29 ist ein genaues Schema der Therapie nach M. v. Clarmann, wie sie individuell modifiziert durchgeführt wird, eingefügt.

Bei der Anwendung dieser Therapie wurde praktisch noch folgendes beachtet:

1. die Infusion wurde streng intravenös verabreicht. Die Infusion an der unteren Extremität wurde vor allem bei älteren Patienten vermieden.
2. ein Dauerkatheter wurde stets eingelegt.
3. die Behandlung wurde nicht begonnen, bevor nicht ausreichende Respiration und ausreichende Kreislaufverhältnisse gegeben waren.

Als Kontraindikationen wurden angesehen:

1. das Fehlen tiefer Bewußtlosigkeit;
2. ausgesprochene Hypotension trotz Schocktherapie mit Kreislaufmitteln;
3. Lungenödem;
4. Oligurie oder Serumkreatinin höher als 2,0 mg pro 100 ml.

Die Diureselösung wurde kontinuierlich infundiert,nach ungefähr vier Stunden war es meist möglich, den Anteil des Harnstoffs herabzusetzen. Die Blutharnstoffkonzentration darf in keinem Fall über 400 mg pro 100 ml betragen. Die Flüssigkeitsretention durfte pro Tag einen Liter nicht übersteigen, diese Retention ist aus der Bilanzkarte ersichtlich. Wenn der Patient das Bewußtsein wieder erlangt hatte, wurde die Behandlung gestoppt; um hierbei ein Flüssigkeitsdefizit zu vermeiden, wurde noch über acht Stunden Diureselösung verabreicht. Die auf diese Weise erreichte systematische Ausscheidungsbeschleunigung hat sich als sehr erfolgreich herausgestellt. Übereinstimmend damit liegen ähnliche Berichte von anderen toxikologischen Stationen vor. Bedeutsam ist vor allem, daß die Dauer der Bewußtlosigkeit drastisch gesenkt wurde (auf ungefähr ein Drittel). Abschließend ist zu sagen, die Diuresebehandlung ist nicht selbst lebensrettend, es dürfen über sie die weiteren Maßnahmen nicht vergessen werden. Ihre Hauptwirkung und ihr Hauptvorteil liegt in der schon erwähnten Verkürzung der Bewußtlosigkeit und der damit verbundenen Folgen.

Die Fermentanstiege und die durch sie angezeigte Leberschädigung, auf die in den folgenden Abschnitten noch genauer eingegangen wird, als Folge dieser Therapie aufzufassen, besteht keinerlei Anlaß. Die Fermentanstiege wurden bei Patienten registriert, die nach dieser Therapie behandelt wurden, aber auch bei Patienten, bei denen diese Therapie nicht angewendet wurde. Außerdem ist noch anzuführen, daß in Gruppe I, die eine unausgewählte Gruppe aller Schlafmittelvergiftungen darstellt, nach demselben Schema wie Gruppe II behandelt wurde. Gruppe II umfaßt alle Schlafmittelver-

1. Start:	1000 ml D + 200 ml U'_J	500 ml/h
	1000 ml D + 100 ml U'_J	800 ml/h
	1000 ml D + 50 ml U'_J	800 ml/h
2. Formel: (nach v. Clarmann)	$U'_J = \frac{U'_H \cdot 2}{100} + \frac{1000 - \text{ml Harn pr. Fl.}}{20}$	800 ml/h
	Elektrolytkorrektur: $KtJK_H$ - 12 = mval	
	KCL :	
	Ca : alle 8h 1 Amp. Calium gluc. 10 %ig	
3. Stop:	1000 ml D ohne U'_J	500 ml/h
	1000 ml D ohne U'_J	400 ml/h
	1000 ml D ohne U'_J	300 ml/h
	1000 ml D ohne U'_J	200 ml/h

Abkürzungen:

D = Diureselösung (Rp. Kal. chlorat. 0,9 g = 12 mval

Natr. chlorat. 0,7 g = 12 mval
Natr. lactic. 4,48g = 40 mval
Ac. hydrochl. lh 1 ml = 1 mval
Glukose 18,0 g
Aqua dest. ad. 1000,0 ml
M. f. Sol. Sterilisa

U'_J = Harnstoff in ml f. Infus. (Rp. Harnstoff-Lösung)
Harnst. 50,0 Natriumchl. 0,56
Aqua dest. ced 100,0 ml

Arzt rufen falls: U'_S > 400 mg% Serum Kreat. > 2,0 mg%
KS < 4,0 oder > 5,5 mval/l
8h - Bilanz - > 1000 ml Differenz
Harn-pH 3 St., nach Beg. < 8,0
Infusionstemp. nicht eingeh. werden kann

Laborkontrollen: 24stündlich Serum auf Kreatinin, U_S
Eiweiß (Natrium, Kalzium, HCO_3)
8stündlich Harn auf U'_H, K_H

Schema für Diurese-Therapie nach M. v. Clarmann

giftungen,die ausschließlich durch Methyprylon erfolgten. Darauf wird in den nächsten Abschnitten noch genauer eingegangen werden.

Abschnitt VI

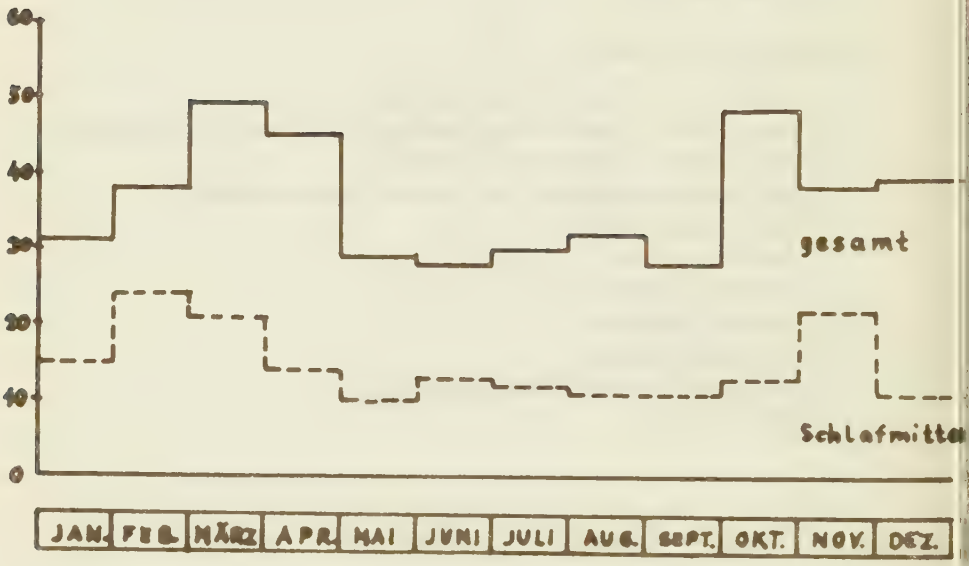
ERGEBNISSE AUS DEM KRANKENGUT

1. Allgemeines Zahlenmaterial, sämtliche behandelten Vergiftungen von 1962 bis 1965

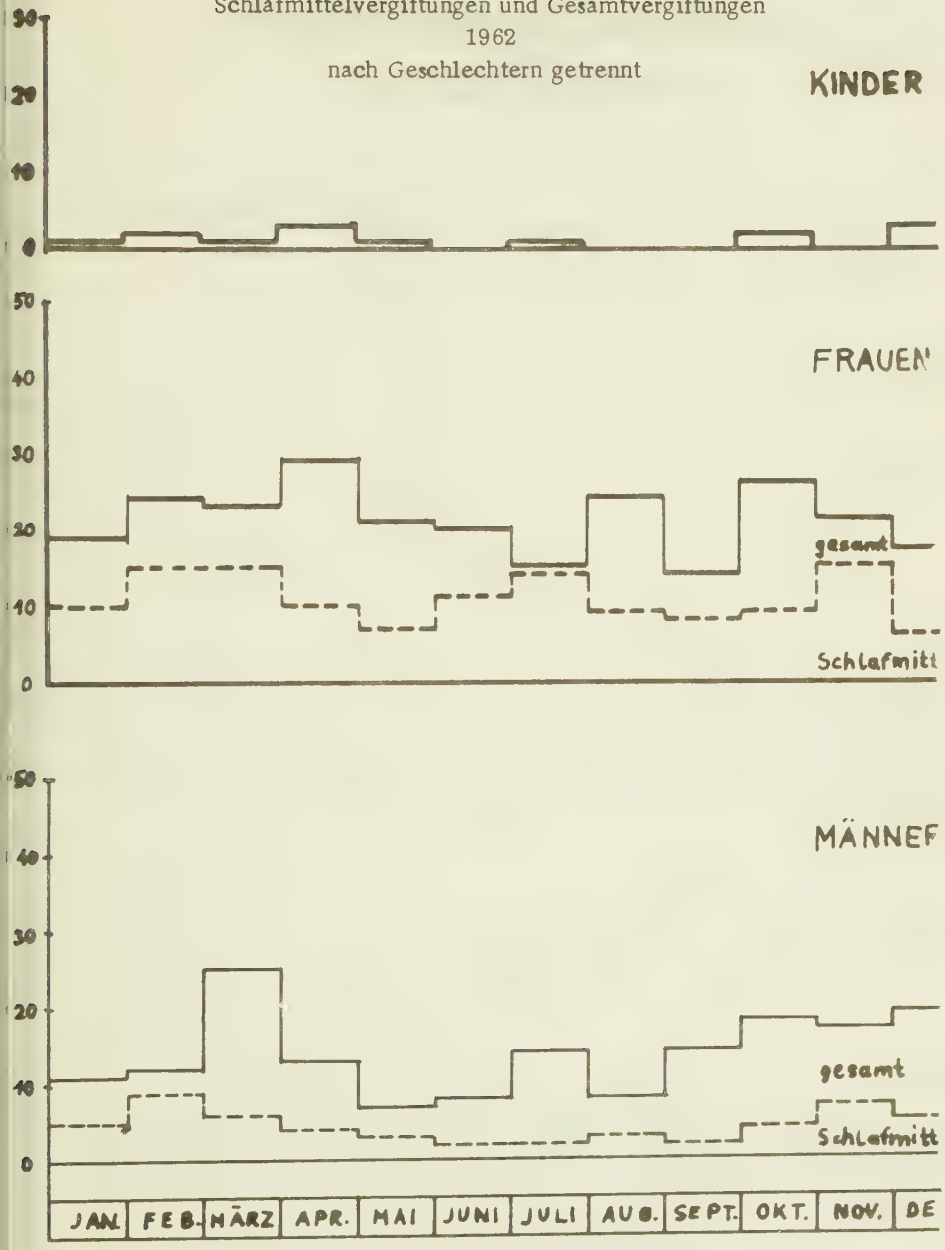
2. Schlafmittelvergiftungen

   a) Gesamtzahl der Schlafmittelvergiftungen
   b) Vergleich der reinen Methyprylonvergiftungen mit der Gesamtzahl aller anderen Schlafmittelvergiftungen
   c) Dosis und Vergiftungsstufe bei Methyprylonintoxikationen
   d) Verhalten der SGOT
   e) Verhalten der SGPT
   f) alkalische Phosphatase
   g) Lactatdehydrogenase
   h) Sorbitdehydrogenase
   i) Bromthaleintest und Lebervergrößerung
   k) Bilirubin

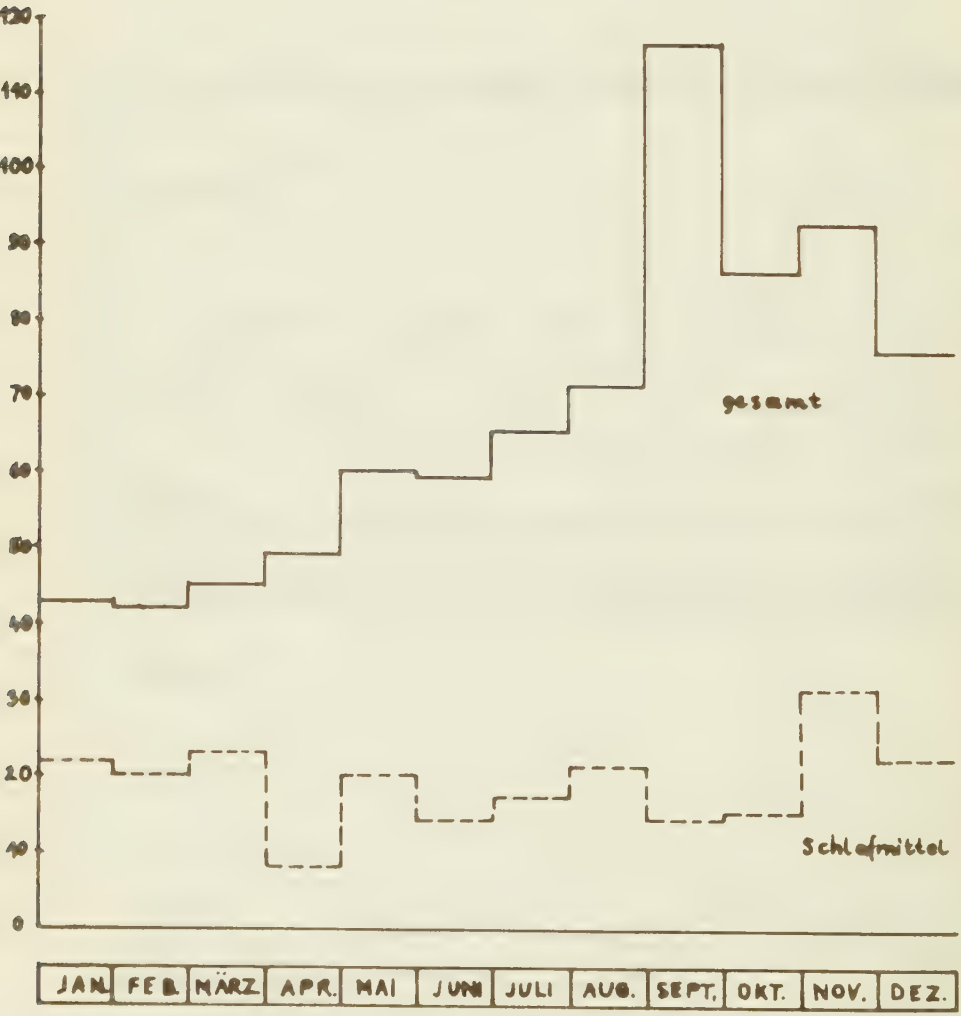
Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1962
Männer + Frauen + Kinder



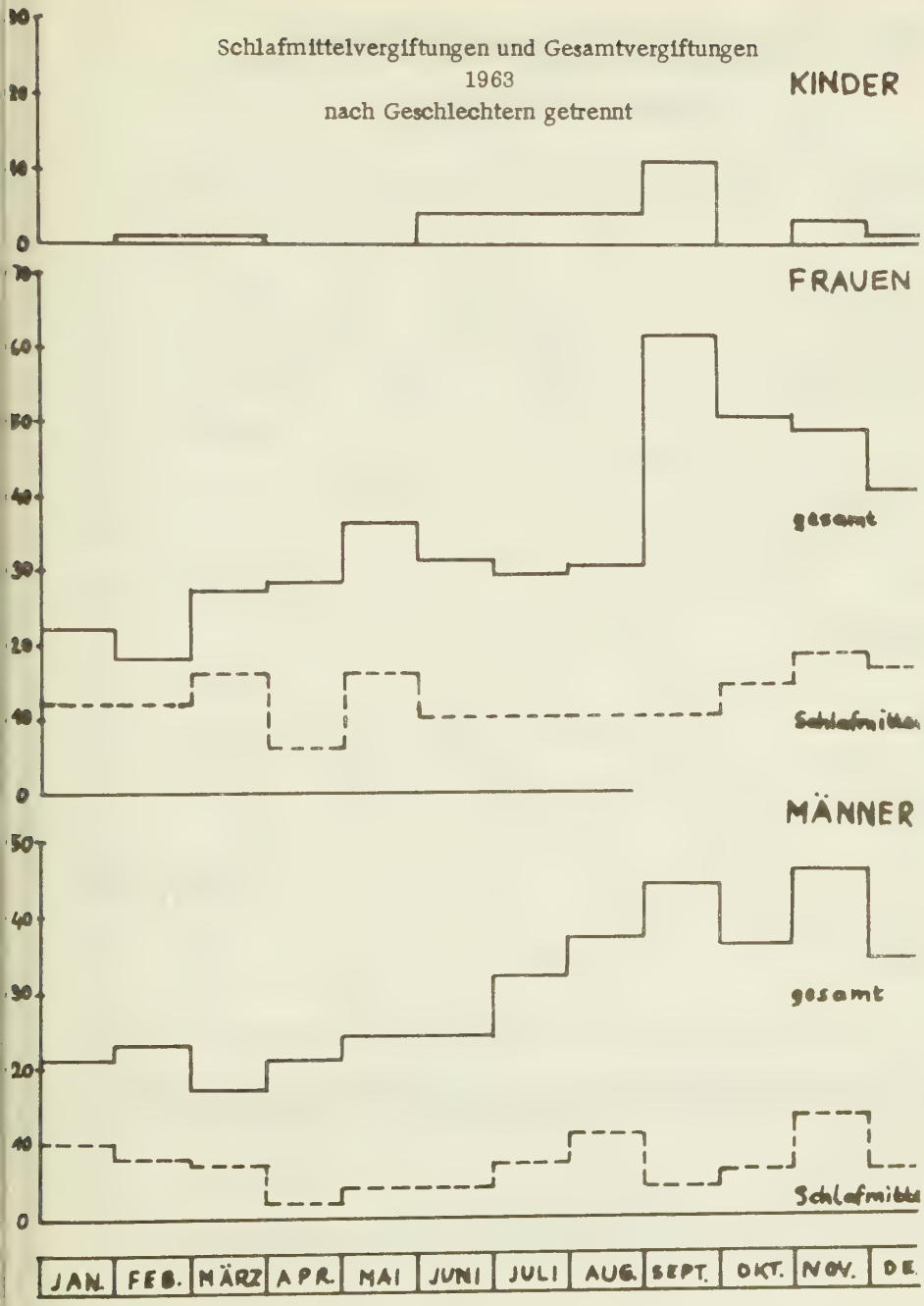
Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1962
nach Geschlechtern getrennt



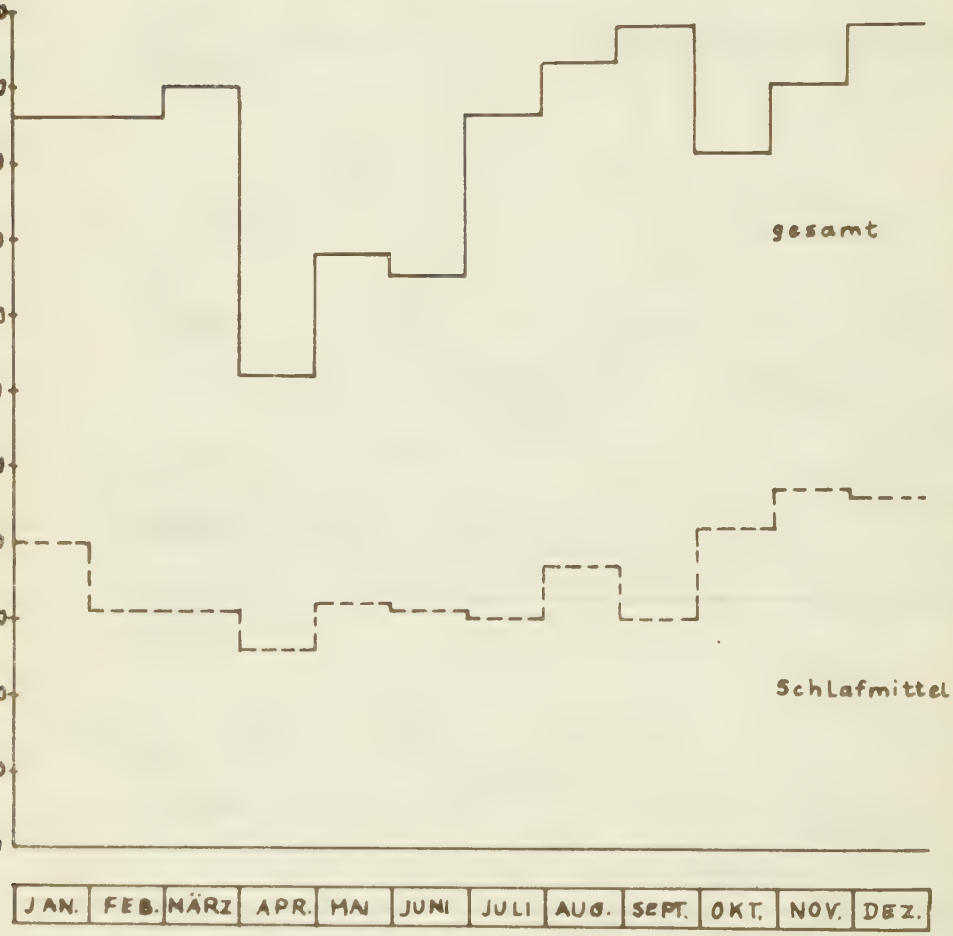
Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1963
Männer + Frauen + Kinder



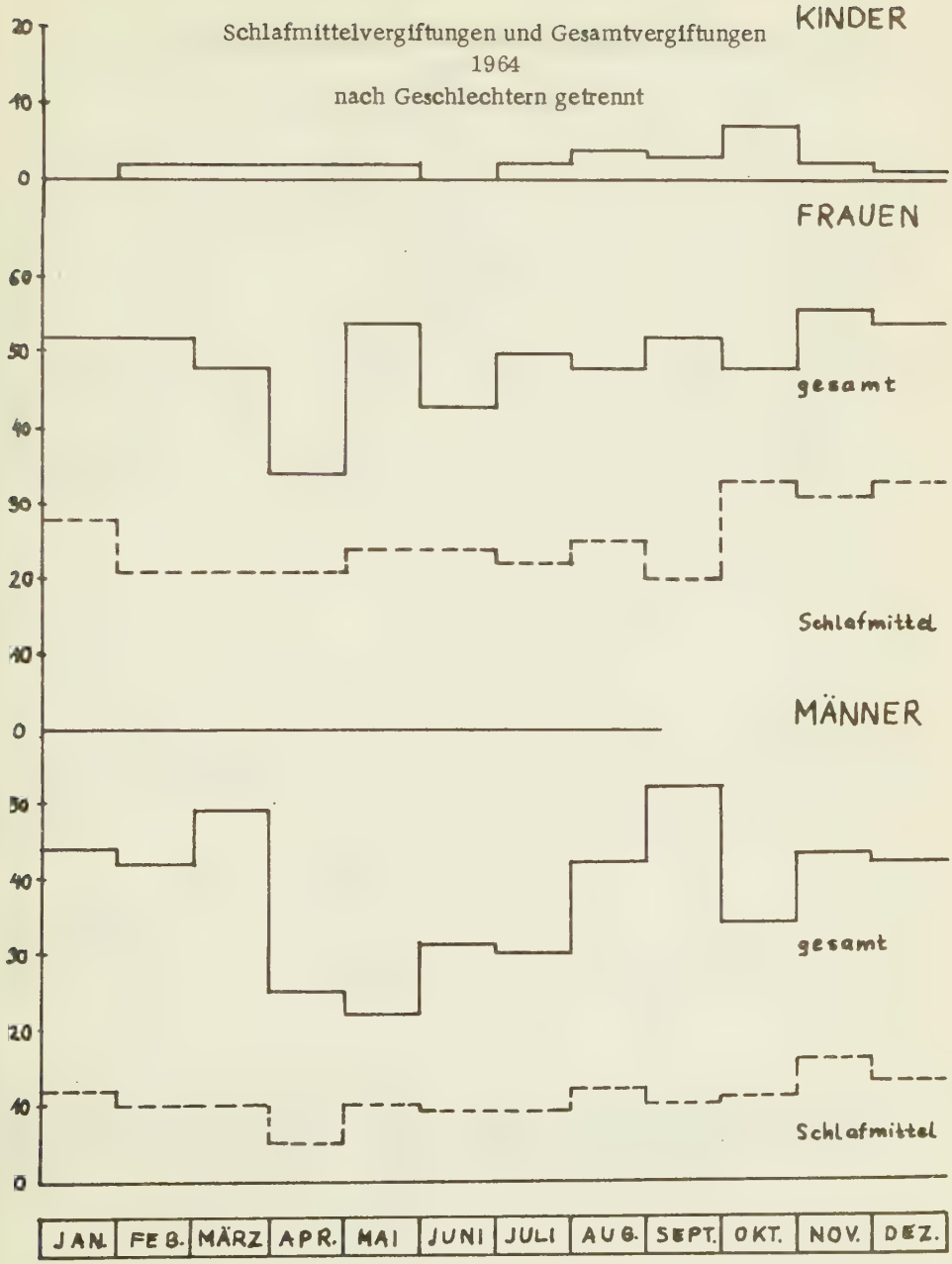
Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1963
nach Geschlechtern getrennt



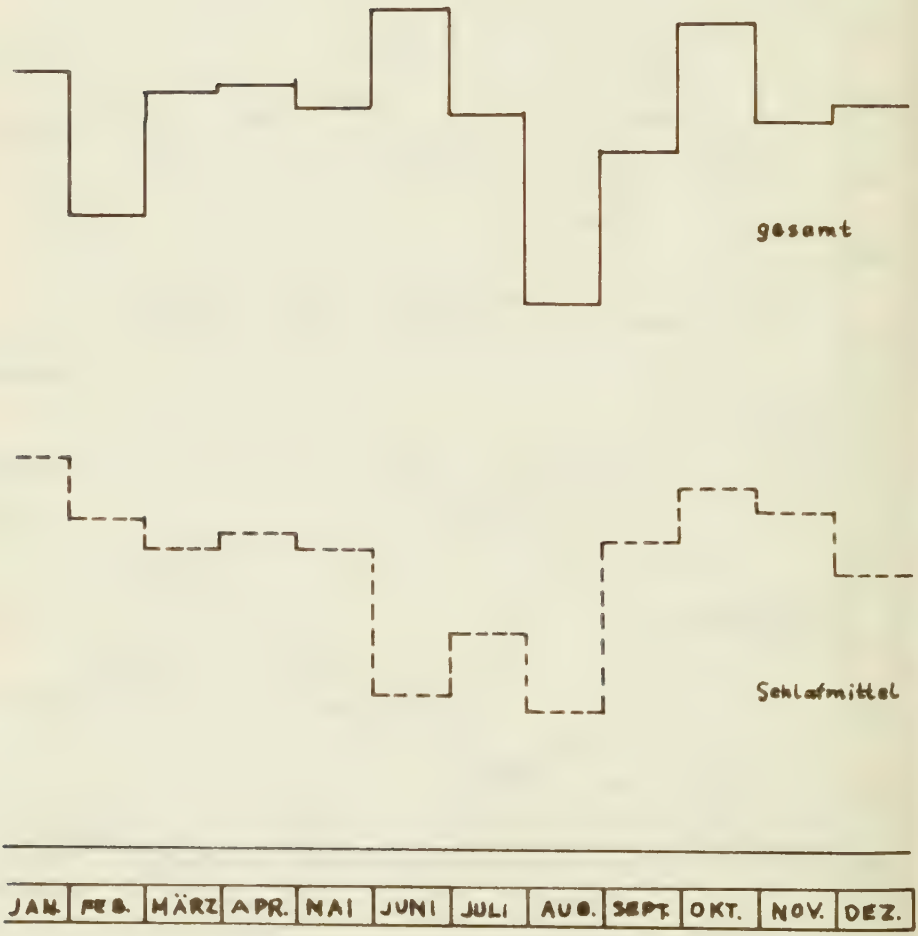
Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1964
Männer + Frauen + Kinder



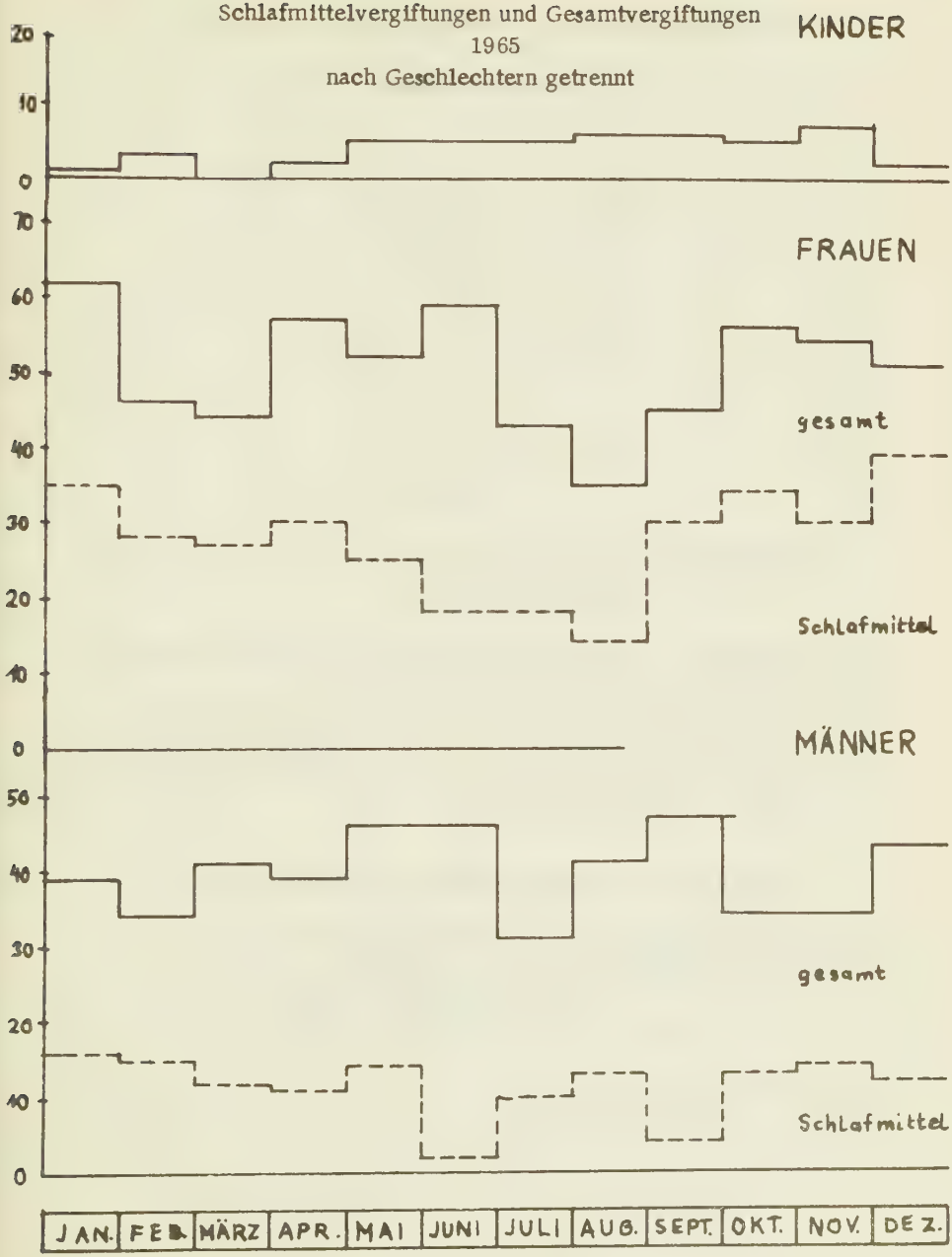
Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1964
nach Geschlechtern getrennt



Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1965
Männer + Frauen + Kinder



Schlafmittelvergiftungen und Gesamtvergiftungen
1965
nach Geschlechtern getrennt



2. Schlafmittelvergiftungen

a) Gesamtzahl der Schlafmittelvergiftungen 1962/65

1962	53	124	177
1963	82	147	229
1964	125	308	433
1965	133	324	457
	393 männlich	903 weiblich	1296 Gesamt

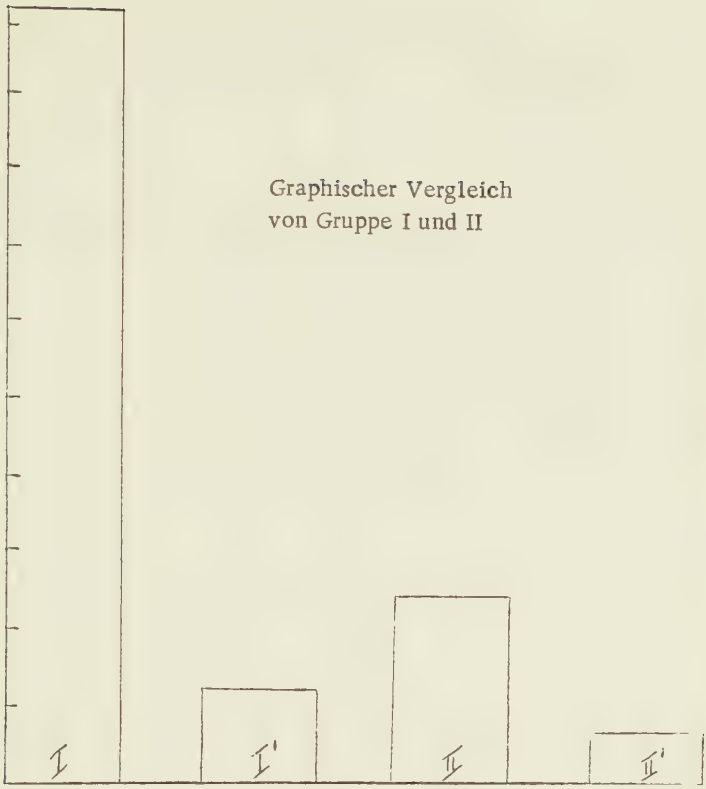
b) Vergleich der reinen Methyprylonvergiftungen mit der Gesamtzahl aller anderen Schlafmittelvergiftungen

Von den insgesamt 1296 Schlafmittelvergiftungen mit allen möglichen Mitteln lagen 241 reine Noludar-Intoxikationen vor.
Daraus ergibt sich eine Gruppe I von 1055 Fällen mit allen möglichen Schlafmitteln und eine Gruppe II von 241 reinen Noludar-Intoxikationen. In der Gruppe I lag ein Fermentanstieg in 113 Fällen vor. In der Gruppe II lag ein Fermentanstieg in 54 Fällen vor.

Der Fermentanstieg der Gruppe I gliedert sich folgendermaßen auf:

Ein Fermentanstieg	bis	100 W.E.	in 77 Fällen
" "	von	100 - 500 W.E.	in 30 Fällen
" "	"	500 -1000 W.E.	in 4 Fällen
" "	über	1000 W.E.	in 2 Fällen

(W.E. = Wroblewski - Einheiten)



I =	Gruppe I, 1055 Schlafmittelvergiftungen
I' =	in 113 Fällen Fermentanstieg = 10,72 %
II =	Gruppe II, 241 reine Noludarintoxikationen
II' =	in 54 Fällen Fermentanstiege = 22,41 %

c) Dosis und Vergiftungsstufe bei Methyprylonintoxikationen

	Stufen									
	0	I	I-II	II	II_III	III	III_IV	IV	IV-V	V
Dosis										
1 - 5	4	5	1	/	/	/	/	/	/	/
6 - 10	1	13	9	9	8	2	/	/	/	/
11 - 15	/	3	3	7	1	2	/	1	/	/
16 - 20	/	7	6	11	14	11	3	1	/	/
21 - 25	/	/	1	4	/	2	/	/	/	/
26 - 30	/	/	/	2	1	4	/	/	/	1
31 - 35	/	/	/	/	/	1	1	/	/	/
36 - 40	/	5	/	4	2	9	3	2	/	/
41 - 45	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
46 - 50	1	/	/	1	2	1	3	/	/	/
51 - 55	/	/	/	/	/	1	/	/	/	/
56 - 60	/	/	1	/	1	4	3	1	/	2
61 - 65	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
66 - 70	/	/	/	/	/	1	2	/	/	/
71 - 75	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
76 - 80	/	/	1	/	/	1	1	2	/	/
81 - 85	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
86 - 90	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
91 - 95	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
96 - 100	/	/	/	/	/	2	1	1	3	/
120	/	/	/	/	/	/	/	/	2	/
Dosis nicht bekannt	3	4	5	9	5	8	2	4	/	/

Aufstellung der Dosis sämtlicher 241 Fälle und der jeweiligen Vergiftungsstufe

d) Verhalten der SGOT

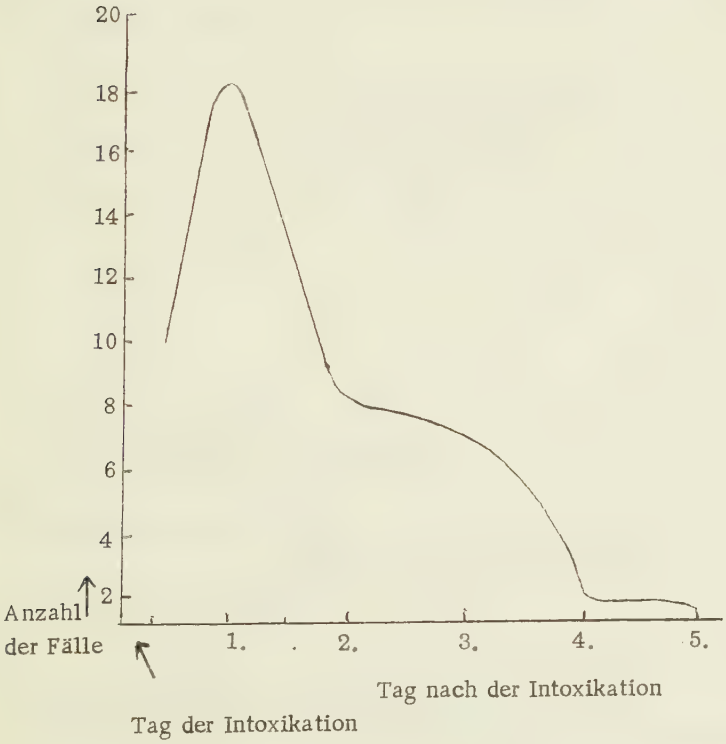
Von 241 Fällen mit reiner Noludarintoxikation fand sich in 54 Fällen ein (wenn auch z. T. geringer) Anstieg der Transaminasen

1) Diese 54 Fälle gliedern sich auf in

eine Gruppe	I mit maxim. Fermentanstieg	bis 100 W.E.	in 31 Fäll.
" "	II " " "	v. 100-500 W.E.	in 21 "
" "	III " " "	über 500 " "	in 2 "

2) Zeitpunkt des SGOT-Anstieges

Am Tag d.	Intoxik.	in 10 Fällen	am	7. Tag nach d.	Intoxik.	in	0 Fäll.
1. "nach "	"	18 "	"	8. " "	" "	"	2 "
2. " " "	"	8 "	"	9. " "	" "	"	0 "
3. " " "	"	7 "	"	10. " "	" "	"	0 "
4. " " "	"	2 "	"	noch später in 2 Fällen			
5. " " "	"	2 "	"	nicht mehr feststellbar:		"	2 "
6. " " "	"	1 Fall					



3) Zeitliche Dauer des Fermentanstieges, vom Tag des 1. (festgestellten) Anstieges bis zur völligen Normalisierung der Werte

Anzahl der Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	15	16	17	20	22
Gruppe I	13	4	4	3	/	2	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
" II	1	/	3	2	2	1	1	4	2	2	/	/	/	1	1	1
Gruppe III	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1	1	/	/	/

In 3 Fällen war die zeitliche Dauer nicht mehr feststellbar

4) Dosis und maximaler Fermentanstieg

Dos. ↓	maximaler Fermentanstieg → -50	-10	-150	-200	-250	-300	-350	-400	-450	-500	- 600	-1100
- 5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 10	/	1	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 15	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 20	1	9	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/
- 25	/	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 30	/	2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 35	/	/	/	/	/	/	1	/	/	/	/	/
- 40	3	2	2	/	1	/	/	/	/	/	/	/
- 50	/	1	/	1	/	/	/	/	1	/	/	/
- 55	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 60	2	2	1	1	1	/	/	2	/	/	/	/
- 70	1	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 80	/	/	2	/	/	/	/	/	/	/	1	/
- 100	1	/	/	1	1	/	1	/	/	/	/	/
- 120	/	1	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/

In 5 Fällen war die Dosis nicht bekannt

5) Maximaler Fermentanstieg und Stufe

Ferment-Anstieg ↓	I	I-II	II	II-III	III	III-IV	IV	IV-V	V
			←	Stufe		→			
bis 50 E	/	1	2	2	12	2	3	1	/
50-100	/	/	2	3	4	5	4	/	1
100-150	/	2	/	1	/	1	1	/	1
150-200	/	1	/	1	2	/	/	1	/
200-250	1	/	1	/	/	/	/	1	1
300-350	/	/	/	/	/	2	/	/	/
350-400	/	/	/	/	1	/	2	/	/
450-500	/	/	1	/	/	/	/	/	/
550-600	/	/	/	/	1	/	/	/	/
-1050	/	/	/	/	/	1	/	/	/

6) Verhältnis von SGOT : SGPT

Die SGPT stieg nicht höher als die SGOT in 33 Fällen
Die SGPT stieg höher als die SGOT in 21 Fällen
Der Zeitpunkt des Umschlages der SGPT war
am 1. Tag nach der Intoxikation in 4 Fällen
am 2. Tag " " " " 3 "
" 3. " " " " " 1 "
" 4. " " " " " 1 "
" 5. " " " " " 1 "
" 6. " " " " " 5 "
" 7. " " " " " 1 "
" 8. " " " " " 1 "
Noch später in 1 Fall.
Nicht mehr feststellbar in 3 Fällen.

7) Zeitpunkt der Inaktivierung

Die Inaktivierung - normale Werte der Transaminasen - stellten sich auf folgende Weise wieder ein.
In 33 Fällen erreichte zuerst die SGOT wieder normale Werte
In 14 Fällen erreichte zuerst die SGPT wieder normale Werte
Eine gleichzeitige Inaktivierung zeigte sich in 3 Fällen.
In 4 Fällen war der Zeitpunkt der Inaktivierung nicht mehr feststellbar.

e) Verhalten der SGPT

1) Der SGPT-Anstieg gliedert sich auf

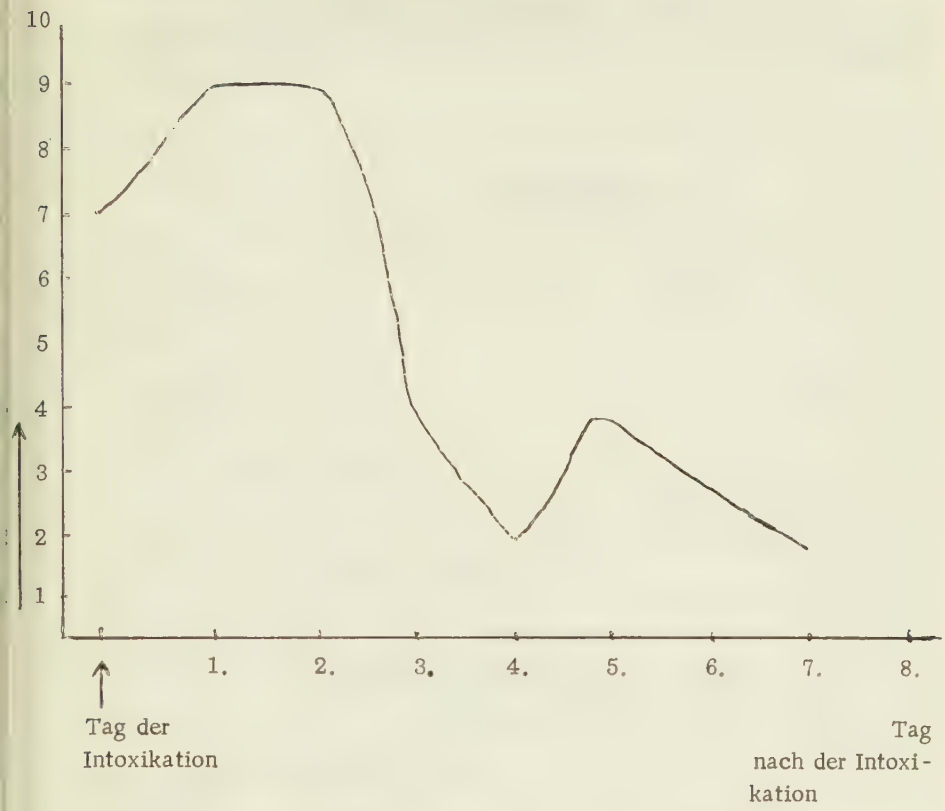
in eine Gruppe	I,	maxim. Fermentanstieg	bis	100 W.E. in 33 F.
" " "	II,	" "	von	100-500 W.E. in 17 F.
" " "	III,	" "	über	500 W.E. in 2 F.

Davon war die SGPT nicht pathologisch erhöht in 9 Fällen, also ein isolierter SGOT-Anstieg.

2) Zeitpunkt des 1. SGPT-Anstieges (in Tagen)

Am	Tag der Intoxikation	in 7 Fällen
1.	"nach d."	" 9 "
2.	" " " "	" 9 "
3.	" " " "	" 4 "
4.	" " " "	" 2 "
5.	" " " "	" 4 "
6.	" " " "	" 3 "
7.	" " " "	" 2 "
8.	" " " "	" 0 "
9.	" " " "	" 1 Fall
10.	" " " "	" 0 Fällen

Noch später in 1 Fall
Nicht mehr feststellbar in 3 Fällen
Kein Fermentanstieg in 9 Fällen



3) Zeitliche Dauer des SGPT-Anstiegs vom Tag des 1. (festgestellten) Anstiegs bis zur völligen Normalisierung der Werte

Anzahl der Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	16	20	21	30	32	48
Gruppe I	6	5	2	3	2	1	/	/	1	/	/	1	1	/	/	/	1	/	/
Gruppe II	/	/	1	1	/	2	1	1	2	1	1	/	/	2	2	1	/	1	/
Gruppe III	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Die zeitliche Dauer war in 4 Fällen nicht mehr feststellbar, in 9 Fällen war die SGPT nicht pathologisch erhöht.

4) Dosis und maximaler Fermentanstieg

Dos. ↓	← maximaler Fermentanstieg →											
	-50	-100	-150	-200	-250	-300	-350	-400	-450	-500	-600	-800
- 5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 10	2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 15	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 20	5	4	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 25	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 30	/	2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 35	/	/	/	1	/	/	/	/	/	1	/	/
- 40	2	3	2	/	/	/	/	/	/	/	/	1
- 45	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 50	/	2	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 55	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 60	1	3	3	1	1	/	/	/	/	/	/	/
- 70	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 80	/	1	/	/	1	/	1	/	/	/	/	/
- 100	/	2	/	/	/	1	/	/	1	/	/	/
- 120	1	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/

In 5 Fällen war die Dosis nicht bekannt

5) Maximaler Fermentanstieg und Stufe

	← Stufe →								
↓	I	I-II	II	II-III	III	III-IV	IV	IV-V	V
- 50	1	1	3	5	4	2	2	/	/
- 100	/	2	1	3	5	1	2	1	2
- 150	/	/	1	/	/	2	3	1	/
- 200	/	/	/	/	1	1	1	/	/
- 250	/	/	/	/	/	/	/	1	1
- 300	/	/	/	/	/	/	1	/	/
- 400	/	/	1	/	/	/	/	/	/
- 450	/	/	/	/	/	1	/	/	/
- 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/
- 550	/	/	/	/	/	1	/	/	/
- 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/

f) Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase wurde in allen Fällen - auch wenn die Transaminasen nicht angestiegen waren - bestimmt. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase fand sich in 11 Fällen, in denen auch die Transaminasen erhöht waren.

Dosis Stufe	1.	2.	3.	Bestimmung usw.				
1) 20/IV	2,4 T. d. I. /	2,6 2.	3,8 6. /	4,8 / /	5,2 / /	4,8 ← 1) / ← 2) / ← 3)		
2) 20/II	2,9 1. 20/26	5,2 23. 45/79						
3) 80/IV	3,2 1. 394/189	12,1 4. 234/228						
4) 34/ III-IV	4,1 3. 178/378	6,7 5. 212/530	6,1 7. 69/360	5,5 9. 45/178				
5) 100/ III/IV	4,4 4. 116/330	6,1 5. 149/360	5,0 8. 91/236	3,7 10. 38/113				
6) 60/III	2,7 3. 68/87	6,12 7. 15/19	3,36 14. 15/11					
7) 60/III	8,28 1. 185/68	1,98 3. 91/57						
8) 60/II	10,0 5. 230/209	7,7 9. 83/111	6,4 11. 56/79					
9) 60/IV	2,57 / 19/131	4,44 / 19/110						
10) 40/IV	4,5 T. d. I. 15/11	4,93 1 106/68	4,93 5. -/106	1,0 8 28/36				
11) 70 III/IV	2,4 1. 26/15	2,8 3. 38/51	11,0 7. 91/100	13,8 11. 45/129	11,2 14. 45/109	8,7 20. 38/75	8,1 27. 23/95	5,88 31. 23/38

T. d. I. = Tag der Intoxikation
1) bedeutet: Alkalische Phosphatase
2) bedeutet: Tag nach der Intoxikation
3) bedeutet: zum Vergleich Wert der Transaminasen am gleichen Tag

g) Lactatdehydrogenase - LDH

Die LDH wurde in 19 Fällen, bei denen auch die Transaminasen erhöht waren, bestimmt. Dabei ergab sich im einzelnen folgendes:

Dosis Stufe	1.	2.				Bestimmung usw.
1) 30 II-III	284 1. 30/14	227 9. 57/91				1) 2) 3)
2) IV	340 8. 34/87					
3) 100 IV-V	320 5. 42/47	180 12. 15/21	180 21. 38/42			
4) 35/III	1580 3. 510/153	540 8. 28/42				
5) 40/III	265 3. 34/14					
6) 50/II	420 3. 132/70	320 4. 113/102	285 8. 38/61	265 15. 53/106	230 16. 30/87	
7) 36/I	453 1. 87/38					
8) 80/IV	570 5. 234/228					
9) 34 III-IV	435 1. 121/68	756 3. 338/338	625 6. 212/530	320 8. 64/360	190 10. 45/138	
10) 100 III-IV	348 4. 216/330	360 5. 149/360	338 9. 91/236	246 11. 38/113	246 13. 26/43	226 18. 19/26
11) 120/IV	265 5. 38/42					

12) 60/III	340 7. 15/19	170 15. 15/11					
13) 60/III	870 3. 41/57	472 6. 23/28	340 14. 23/15				
14) 60/III	1900 T. d. I. 393/64	1180 1. 315/54	870 2. 287/64	795 3. 241/102	450 8. 38/63	360 9. 23/42	280 13. 13/11
15) 80 I-II	260 2. 88/48	360 3. 107/74					
16) 80 III-IV	1312 5. 567/204	830 8. 151/114	472 14. 32/32				
17) 120 IV-V	312 T. d. I. 96/144	289 2. 76/91					
18) 60/IV	1245 2. 362/171	1060 3. 362/161	870 8. 75/57	435 12. 23/57			
19) 70 III-IV	320 14. 45/104	227 20. 38/75	265 27. 23/45	227 34. 30/49			

T. d. I. = Tag der Intoxikation

1) bedeutet: Wert der LDH
2) " : Welcher Tag nach der Intoxikation
3) " : zum Vergleich die Transaminasen am gleichen Tag

h) Sorbitdehydrogenase - SDH

Die SDH wurde in 18 Fällen, in denen auch erhöhte Aktivitäten der Transaminasen vorlagen, mitbestimmt. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Dosis Stufe	1.	2.	Bestimmung usw.		
1) 30 II-III	7,3 5. 57/91	← 1) ← 2) ← 3)			
2) 10/IV	1,7 8. 34/87				
3) 100 III-IV	11,3 1. 246/149	0,6 2. 44/202			
4) ? ?	24,0 / 242/4002	7,5 / 79/208			
5) 50/II	5,4 3. 132/70	3,1 15. 53/106			
6) 80/IV	3,5 T.d.I. 332/114	1,2 1. 314/184	2,5 5. 234/228		
7) 39 III-IV	24,5 3. 378/378	11,0 6. 212/530	1,0 8. 64/360		
8) 100 III-IV	21,4 2. 320/435	11,4 4. 216/330	9,0 5. 144/360	2,6 9. 91/236	0,5 11. 38/113
9) 60/III	4,0 3. 242/102				
10) 80 III-IV	2,1 T.d.I. 605/340	1,2 1. 1060/382	1,0 1. 530/265		
11) 120 IV - V	2,5 T.d.I. 46/144	0,6 1. 174/136			

→

12) 60/IV	7,0 / /			
13) 60/IV	0,2 1. 136/52	0,8 2. 340/129	0,8 3. 362/161	
14) 20/IV	1,9 / 87/132			
15) 40/IV	4,9 2. 106/68	3,6 5. -/106		
16) 70 III-IV	2,6 7. 91/200	1,2 11. 45/129	1,2 15. 45/104	1,1 21. 38/75
17) 60 III-IV	1,8 4. 45/66	3,8 8. 53/107		
18) 20 III-IV	1,4 1. 64/95	6,6 5. 98/136		

T.d.I. = Tag der Intoxikation
1) bedeutet: Wert der SDH
2) " : Tag nach der Intoxikation
3) " : zum Vergleich Wert der Transaminasen am gleichen Tag

i) Bromthaleintest

Er wurde in insgesamt sechs Fällen ausgeführt.
Dabei ergab sich im einzelnen folgendes:

Brom-thalein	Dosis	T. d. B.	SGOT maxim. / SGPT Wert	SGOT am Tag / SGPT d. Best.
1) 8,9 %	10	/	53 / 47	/
2) 10,8 %	20	5. Tag	61 / 79	61 / 79
3) 10,9 %	100	/	320 / 435	/
4) 3,1 %	60	17. Tag	68 / 87	15 / 11
5) 3,8 %	60	10. Tag	393 / 64	23 / 42
6) 6,4 %	70	4. Tag	45 / 129	38 / 75

(T. d. B. = Tag der Bestimmung des Testes nach der Intoxikation)

Lebervergrößerung

Eine tastbar vergrößerte Leber fand sich
1) bei Vergiftungen mit Fermentanstieg auf 1 QF in 3 F.
" 2 QF in 3 F.
2) " " ohne " " 1 QF in 3 F.
" " " 1 QF in 4 F.

Druckschmerzhaft war die Leber in einem Fall.
(QF = Querfinger, F. = Fälle)

k) Bilirubin

Bilirubin wurde in 10 Fällen mitbestimmt. Dabei ergab sich im einzelnen folgendes.

Bilirubin 1. Bestimmung	2. Bestimmung	Tag nach d. Intoxikation	Dosis	SGOT (maximal) / SGPT	SGOT (am Tag d. Bestimmung) / SGPT
1) 0,57	/	/	20	45 / 79	/
2) 0,87	0,46	4.u.9. Tag	35	555 / 153	510 / 28 / 153 / 42
3) 0,71	/	1. Tag	40	45 / 45	39 / 21
4) 1,15	0,53	6.u.10. Tag	34	378 / 378	212 / 45 / 530 178
5) Gesamt 4,8 direkt 4,4	3,4	4.u.5. Tag	100	320 / 435	216 / 144 / 330 360
6) 0,69	0,39	1.u.5. Tag	120	83 / 19	83 / 19
7) 0,96	0,41	1.u.7. Tag	60	343 / 64	315 / 59
8) 0,37	/	/	15	34 / 8	/
9) 1,1	/	/	20	normal	/
10) 0,6	/	19. Tag	70	91 / 200	75 / 227

Abschnitt VII

ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG DER ERGEBNISSE AUS DEM KRANKENGUT

In vier Diagrammen wird die Entwicklung sämtlicher stationär behandelter Vergiftungen von 1962 - 65, also in einem Zeitraum von vier Jahren, dargestellt. Es läßt sich daraus der Anteil an Männern, Frauen und Kindern (Kinder gerechnet bis 14 Jahre) ersehen. Weiterhin ist noch der Anteil an Schlafmittelvergiftungen ersichtlich. Die Gesamtzahl der Schlafmittelvergiftungen liegt, im Vergleich zu anderen vergleichbaren Institutionen, relativ niedrig, was durch die besondere Eigenart der universell klinisch-toxikologisch ausgerichteten Spezialstation bedingt ist. Es fällt auf, daß fast ausnahmslos jeden Monat eine deutliche größere Anzahl an Frauen zur Behandlung aufgenommen wurde als an Männern. Dieses Überwiegen der Frauen zeigt sich auch bei den Schlafmittelvergiftungen. Es ist weiterhin noch die Beobachtung von Interesse, daß im Sommer allgemein die Zahl der stationär Behandelten zurückgeht und eine deutliche Steigerung im Frühjahr und im Herbst zu verzeichnen ist. Wie eingangs erwähnt, ist von Jahr zu Jahr eine stärkere Zunahme sämtlicher stationär Behandelter zu sehen; dies liegt zum Teil darin begründet, daß die toxikologische Station von Jahr zu Jahr stärker frequentiert wird, zum Teil sicher aber auch in einer allgemeinen Zunahme von Vergiftungen aller Art.

Die Gesamtzahl der Schlafmittelvergiftungen betrug für diesen Zeitraum von vier Jahren genau 1296 Patienten, davon 393 Männer und 903 Frauen, also auch hier wieder ein signifikantes Übergewicht des weiblichen Geschlechtes. Die Schlafmittelvergiftungen wurden nun in eine Gruppe I mit 1055 Patienten und eine Gruppe II mit 241 Patienten verteilt. Gruppe I stellt eine völlig unausgewählte Sammelgruppe dar. Gruppe II dagegen besteht nur aus reinen Methyprylonvergiftungen, das heißt nur aus Patienten, die ausschließlich Noludar zu sich genommen haben und bei denen Methyprylon oder dessen Abbauprodukte aus dem Harn oder Mageninhalt nachgewiesen wurden und somit die Art der Vergiftungen einwandfrei gesichert werden konnte. In der Gruppe I sind vor allem die Barbiturate als Vergiftungsursache stark vertreten, neben einigen anderen weniger häufig vorkommenden Schlafmitteln, darunter auch das dem Methyprylon chemisch verwandte Pyrithyldion. Die Gruppe I vollständig nach der Art der Schlafmittel aufzugliedern schien für die vorliegende Fragestellung nicht von Bedeutung zu sein. Die Harnuntersuchungen wurden teils von der toxikologischen Station selbst, teils von den

Gerichtsmedizinischen Instituten der Universitäten Erlangen-Nürnberg, Kiel, Tübingen und Würzburg ausgeführt.

Alle kombinierten Schlafmittelvergiftungen, bei denen von den Patienten mehrere verschiedene Mittel eingenommen wurden, sind - auch wenn sich hierunter ein überwiegender Methyprylonanteil befand - bewußt in der Gruppe I belassen worden. Stellt man die Gruppe I mit 1055 Patienten, bei denen insgesamt 113 Fermentanstiege (der Transaminasen) vorkamen, der Gruppe II mit 241 Patienten, bei denen insgesamt 54 Fermentanstiege (wiederum der Transaminasen) vorkamen, gegenüber, so ist klar zu ersehen: bei Methyprylonintoxikationen traten häufiger toxische Leberschäden auf, die sich durch die Fermentanstiege anzeigen. Hiermit ist die eingangs erwähnte Vermutung bestätigt. Noch deutlicher wird das Ganze, wenn man es in Prozentzahlen ausdrückt: in der Gruppe I fanden sich 113 = 10,72 % Fermentanstiege, in der Gruppe II 54 = 22,41 % Fermentanstiege. Die Schäden als Folge der Therapie (Forcierte Diurese) aufzufassen, gibt es keinen Anhaltspunkt, zumal da die anderen Vergiftungen auf dieselbe Weise therapiert wurden. Auch eine Hypoxämie dürfte als Ursache wohl kaum in Betracht kommen. Es wurden zwar nicht - und konnten auch nicht - jeweils die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt werden, aber in der schon erwähnten Arbeit von J. Schlicht (siehe Abschnitt II, Punkt 4) wurde die Sauerstoffsättigung bestimmt, und dabei ergab sich kein Hinweis in dieser Richtung. Von besonderer Bedeutung wäre, um genau die Art der Leberschäden festzustellen, natürlich die Leberpunktion gewesen. Jedoch konnte sie aus verschiedenen Gründen nicht ausgeführt werden. Einer der Hauptgründe dafür war, daß man im Rahmen der "Geschäftsführung ohne Auftrag" aus rechtlichen Gründen darauf verzichten mußte.

Zu dem Krankenmaterial speziell ist noch zu sagen, daß sämtliche Altersstufen darin vorkamen. In einigen wenigen Fällen geschah die Intoxikation unter Alkoholeinfluß. Es ergeben sich hierbei jedoch keinerlei Besonderheiten in Bezug auf die Fermente. In der Anamnese wurde jeweils vermerkt, ob etwa eine durch chronischen Alkoholismus vorgeschädigte Leber vorlag oder ein anderer Leberschaden (Hepatitis, Fettleber) bekannt war. Auch hierbei ergab sich nichts Erwähnenwertes. In zwei Fällen erfolgte jeweils kurz nacheinander eine Wiederholungsintoxikation (also ein Rezidiv) mit Methyprylon; auch dies ergab keinerlei besondere Komplikationen im Verlauf, genauso, wie der in einem Fall vorliegende chronische Abusus.

In einem eigenen Diagramm wurden die Vergiftungsstufen der Methyprylonvergiftungen in Beziehung gesetzt zur aufgenommenen Dosis. Dabei ergab

sich eine gewisse, aber nicht strenge Dosisabhängigkeit. Für die Wirkung der Substanz spielen eben auch noch andere Faktoren eine Rolle. Die höchste Dosis lag bei 120 Tabletten in zwei Fällen und führte immerhin zu der Vergiftungsstufe IV - V. Daß in einem Fall trotz der Aufnahme von rund 50 Tabletten nur die Stufe O vorlag, liegt darin begründet, daß der betroffene Patient erst am 3. Tag zur Klinikaufnahme kam.

Nun zum Verhalten der Fermente:

Die SGOT war also in 54 Fällen erhöht, was 22,41 % der reinen Methyprylongruppe entspricht. Das Maximum des ersten Auftretens des erhöhten Fermentes liegt vom Tag der Intoxikation bis zum 3. Tag nach der Intoxikation, was ja auch als sehr sinnvoll erscheint. Unter Punkt 3 wurde die zeitliche Dauer des Fermentanstieges dargestellt. Punkt 4 bringt die Beziehungen zwischen Dosis und Fermentanstieg zur Darstellung, hier und auch bei Punkt 5, wo der maximale Fermentanstieg und die dazugehörige Stufe dargestellt ist, ergab sich eine gewisse, aber nicht strenge Abhängigkeit von einander. Punkt 6 zeigt, welche der beiden Transaminasen höhere Werte angenommen hat, nämlich überwiegend die SGOT. Punkt 7 zeigt übereinstimmend mit anderweitig gemachten Erfahrungen, daß meist zuerst die SGOT inaktiviert wird und die SGPT nachhinkt.

Der SGPT-Anstieg erfolgte in 45 Fällen der 54 SGOT-Anstiege. In 9 Fällen war somit die SGPT nicht pathologisch erhöht, es lag also ein isolierter SGOT-Anstieg vor. Der Zeitpunkt des ersten festgestellten SGPT-Anstieges geht vor allem vom Tag der Intoxikation bis zum 5. bis 6. Tag nach der Intoxikation, womit in gewissem Maße der SGPT-Anstieg später erfolgt als der SGOT-Anstieg. Unter Punkt 3 ist die Dauer des SGPT-Anstieges im einzelnen festgehalten. Punkt 4 bringt die Beziehungen zwischen Dosis und maximalem Fermentanstieg, Punkt 5 die Beziehungen zwischen Fermentanstieg und Stufe.

Als mögliche Ursachen für die beobachteten Transaminasenanstiege wurde in Betracht gezogen: vorbestehender Leberschaden nach entzündlichen oder degenerativen Erkrankungen einschließlich des chronischen Alkoholismus, mögliche iatrogene Schädigung durch die in vielen Fällen angewandte Diuresetherapie mit Harnstoff, Hypoxämie, Gewebsnekrosen durch Decubitus, toxische Myokarditiden, akute Rechtsherzinsuffizienz und somato-psychische Korrelationen. Alle diese Ursachen konnten durch anamnestische Erhebungen, Einzelvergleiche und statistischen Vergleich mit der Kontrollgruppe als äußerst unwahrscheinlich verworfen werden.

Die alkalische Phosphatase wurde in allen Fällen, auch wenn die Transaminasen selbst nicht angestiegen waren, bestimmt. Es fand sich in 11 Fällen eine leichte bis mittlere Erhöhung, wobei aber stets auch eine Transaminaseerhöhung damit verbunden war. Aus Vergleichsgründen wurde die Transaminasenerhöhung am gleichen Tag mitangeführt, ebenso die Dosis und die Stufe der Vergiftung.
In einigen Fällen wurde versucht, die Art des Leberschadens näher abzugrenzen, und deshalb wurden verschiedentlich auch andere Enzyme mit höherer relativer Leberspezifität mit bestimmt.

Die Lactatdehydrogenase (LDH), ein reines Zytoplasmaenzym, wurde in insgesamt 19 Fällen bestimmt. Eine Erhöhung der LDH war stets auch mit einer Transaminaseerhöhung verbunden. Zum Teil erreichte die LDH ganz erhebliche Werte. Es wurden bei der Darstellung der Verhältnisse auch die dazugehörigen Transaminasen, die Dosis und die Stufe der Vergiftung mitbeschrieben.

Die Sorbitdehydrogenase (SDH), das wohl am stärksten leberspezifische Enzym, wurde in 18 Fällen, in denen auch erhöhte Transaminasenaktivitäten vorlagen, mitbestimmt. Sie war fast ausnahmslos in allen Fällen, in denen sie bestimmt wurde, erhöht, teilweise recht erheblich. Auch hier wurden zum Vergleich die Transaminasewerte, die Dosis und die Stufe angeführt.

Eine Bestimmung der Phosphofructaldolase, die ja sehr organspezifisch für die Leber ist, war nicht möglich. In einigen wenigen Fällen wurde der Bromthaleintest ausgeführt, wobei sich verschiedentlich pathologische Verhältnisse fanden. Er wurde deswegen so selten ausgeführt, da ja die Leber im Zustand der Intoxikation durch die hohe Schlafmitteldosis stark belastet ist und der Test eine weitere Belastung darstellen würde.
In einigen Fällen war die Leber deutlich tastbar vergrößert.

Die Bestimmung des Bilirubins wurde in 10 Fällen ausgeführt. Die Bestimmung wurde nur dann ausgeführt, wenn sich ein Sklerenikterus, gelbe Serumfarbe oder eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase zeigte. Dabei ergaben sich aber nur vereinzelt schwach pathologische Werte. Die generell in allen Fällen durchgeführte Serumelektrophorese ergab in keinem Fall irgendwelche bedeutsamen Verschiebungen des Serumeiweißbildes.

Ebenso wurde routinemäßig in jedem Fall ein EKG geschrieben, um darüber ins Klare zu kommen, ob der Fermentanstieg nicht etwa auf einen Myokardschaden zurückzuführen ist. Ein erniedrigter Blutdruck fand sich kaum, ebenso wenig Zeichen von Zyanose. Vereinzelt fand sich eine leicht veränderte

Blutsenkung.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Die Morbidität der Methyprylonvergiftungen ist heute relativ groß, die Letalität im Vergleich zu anderen Schlafmittelvergiftungen jedoch erstaunlich niedrig.
In den nach dem Berichtszeitraum im Jahre 1966 beobachteten beiden Todesfällen spielten Leberschäden sicher keine dominierende Rolle. Hierbei handelt es sich in einem Fall um eine Frau, die zusätzlich noch Verbrennungen erlitten hatte, und im anderen Fall um einen Mann, der durch eine Lungenembolie ad exitum kam.

Herrn Professor Dr. med. Hans LEY bin ich für Korrektur, wertvolle Ratschläge und die Übernahme des Referats zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. Max von CLARMANN danke ich für das Überlassen des Themas und freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. W. LAVES für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Abschnitt VIII

LITERATURVERZEICHNIS

1. SCHUBOTHE, H., W. TISCHENDORF und I. PAMMEL,
Klinische und soziale Probleme von Vergiftungen
Med. Klinik 51, 2153-56, Jg. 56, 1961

2. DÖNHARDT, A., Zur Behandlung der Schlafmittel- und Alkaloidvergiftungen
Anaesthesist 9: 12, 362-71, 1960

3. PELLMONT, B., A. Studer und R. Jürgens,
"Noludar", ein neues Schlafmittel der Piperidinreihe
Schw. Med. Wschr. 85, Nr. 15, 350-354, 1955

4. PRIBILLA, O., Ein Ausscheidungsprodukt nach Gaben von 2,4-Dioxo-3,3-diaethyl-5methyl-piperidin beim Menschen
Arzneimittel-Forschung 6, 756-760, 1956

5. BERNHARD, K., JUST, M., A.H. LUTZ und J.P. VUILLEUMIER,
Über das Verhalten in 5-Stellung methylierter Dioxo-diäthyl-hydropyridine im Stoffwechsel
Helv. chim. Acta Vol. XL, Fasciculus secundus (57)

6. KOLOWRAT, F., Klinische Prüfung eines neuen Schlafmittels der Piperidinreihe
Medizinische Nr. 11: 387-88, 1956

7. Deutsche Hoffmann-La Roche AG
Wissenschaftliche Abteilung
Über das Verhalten eines Schlafmittels aus der Piperidinreihe im Stoffwechsel
1962

8. JANSEN, W., Über ein Hypnotikum und Sedativum aus der Piperidinreihe in der Geriatrie
Berliner Medizin, 16, 549-50, 1965

9. WEBER, Hans, Erfahrungen mit einem barbituratfreien Beruhigungs- und Schlafmittel in der Pädiatrie
Med. Klinik Nr. 45, 1909-10, 1955

10. PETERS, Uwe H, Chronische Methyprylon-Intoxikation und ihre Psychopathologie
Arch. f. Psychiatrie und Zeitschr. f. d. ges. Neurologie 204, 342-348, 1963

11. REIDT, William U., M.D.
Fatal Poisoning with Methyprylon, A Nonbarbiturate Sedative
The New England Journal of Medicine
Vol. 255, 231-232, Aug. 2, 1956 Nr. 5

12. PELLEGRINO, E.D., M.D., R.R. HENDERSON, M.D.,
Clinical Toxicity of Methyprylon (Noludar)
J. Med. Soc. N.J. 54: 11, 515 - 18, 1957

13. PRIBILLA, O., Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydro-pyridin- und Piperidin-Reihe
Arch. f. Toxikologie, 18 Bd., 1. Heft 1959
S. 1 - 86

14. WEISS, G. Woldemar, Case report: Effects of an overdose of methyprylon in a geriatric patient
The Journal of the Osteopathic Association
61 : 129-130, Oct. 1961

15. SCHLICHT, I. Bioptische Leberbefunde bei Vita reducta
Verhandlungen d. dtsch. Ges. f. innere Med. 69 Kongr. 1963

16. MANCKE, R., Leberparenchymschäden in der Gewerbetoxikologie
Materia Med. Nordmark, Folge 8/1957

17. DÖLLE, W., G.G. MARTINI,
Zusammenstellung von Arzneimitteln, die Leberschädigung mit und ohne Gelbsucht verursachen können
Acta hepato-splenologica, 11, 1964, Nr. 6
Nov/Dez.

18. SIEDE, W., Arzneimittel-Ikterus: Hepatozelluläre Form
Internist 3, S. 449, 1962

19. POPPER, H., et al. Durch Medikamente bedingte Lebererkrankungen
Arch. intern. Med. 115, 1965, 128

20. WOLF, H.P., Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Leber
Therapiewoche Heft 21/1965, S. 1132 - 1136

21. KURZ, H., Die Permeation von Giften in die Leber
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmak. 247, 164-179, 1964

22. KURZ, H., Die Permeation von Giften in die Leber
Fortschr. Med. 82 Jg., 1964, Nr. 21

23. POPPER, H., et al. Fine-structural changes of liver
Ann. Intern. Med. 59, 674, 1963

24. POPPER, H., Leberpathologie
Das Med. Prisma S. 30-33, 1/66

25. MARTINI, G., Liver damages as a Side-effect of drugs
Germ. med. Month. VIII, 4 : 154, 1963

26. KILLIAN, H., H. WEESE,
Die Narkose, ein Lehr- und Handbuch
1. Aufl., Georg Thieme Verl., Stuttgart 1954

27. SCHMIDT, E. und F. W. SCHMIDT,
Fortschritte der Gastroenterologie,
herausgeg. v. E. Wildhirt, Urban & Schwarzenberg, Münch. 1960

28. WILDHIRT, E., Die klinische Bedeutung der Enzymbestimmung im Serum bei Lebererkrankungen
Mat. Med. Nordmark XIV/13, 1962,
S. 563-574

29. KALK, H., Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten (Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1957

30. GERLACH, Ulrich, Enzymdiagnostik von Herz- und Leberkrankheiten in der ärztlichen Praxis
Fortschr. Med. 83. Jg., 1965, Nr. 19,
S. 755 - 758

31. LOLL, H., Über die diagn. und progn. Bedeutung der Messung von Enzymaktivitäten im Serum bei Erkrankungen der Leber
Med. Monatsschrift Jg. 15, Heft 9, S. 594-601, 1961

32. LINDNER, H., Der praktische Wert der Enzymdiagnostik bei den Erkrankungen der Leber und der Gallenwege
Internist. Prax. 5, 1965, 213-226

33. LEIPOLD, H., H. WÜST, H. SCHÖN,
Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum
Dt. Wschr. 86, Jg. Nr. 28, 1961, 1341-1349

34. Bedeutung und Grenzen der Enzymdiagnostik im Serum
Arbeitstg. i. d. Med. Klin. Erlangen, 24./25. 11. 1961
Ref. Ärzt. Mitt. 47/59

35. Laboratoriumsproben bei Lebererkrankungen
DÄ, Nr. 45/6. 11. 1965, 2451-2452

36. LOLL, H., Der Transaminasen-Quotient im Normalbereich
Die Therapiewoche 11, 11, 667, 1961

37. FORSTER, G., Die Bedeutung der Serumenzymdiagnostik für die Klinik
Schweiz. Apoth. Ztg. Sondernr. 6, 102, 883/96, 1964

38. GÖGGEL, K. H., Enzymaktivitäten im Serum
Ihre Bedeutung und diagnostische Hilfe für den Arzt
Therapie d. Mon. 10, 254, 1960

39. HÖRDER, M. H., J. WEINREICH,
Blutchemische Befunde bei Leberparenchymerkrankungen und extrahepatischem Verschluß
Dt. Med. Wschr. Nr. 44, 30. 10. 1964, S. 2071-2077

40. WILDHIRT, E., Fermentstoffwechsel der Leber
Ref. auf d. 15. Österr. Ärztekongr. - Van Swieten - Tagung 1961, Wien, klin. Wschr. 74 : 162, 1962

41. HORN, H. D. und AMELUNG,
Die Bedeutung von Transaminasen- und Milchsäuredehydrogenase-Bestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen
Dt. med. Wschr. 82, 1957, 619

42. BRUNS, F., Über Esterasen, Nukleasen, glykolytische Fermente und Transaminasen d. Blutserums
Clin. Chim. Acta 2, 1957, 257

43. SCHNEIDER, K. W. u. a.
Hydroxybutyrat- und Laktat-Dehydrogenase bei Lebererkrankungen
Med. Klinik 60, 6, 1965

44. LAUDAHN, G., Moderne Enzymdiagnostik in der Klinik
Therapie d. Mon., 10. Jg., 5, 1960

45. GERLACH, U., Über die Sorbitdehydrogenase als Beispiel für ein organspezifisches Enzym im Serum
Therapie d. Mon., 1960, 211-213

46. GERLACH, U., Pathologischer Übertritt von Sorbitdehydrogenase ins Blut bei Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 35, 1957, 1144

47. HAUSS, W. H., U. GERLACH, E. SCHÜRMEYER,
Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie
Dtsch. med. Wschr. 83, 1958, 1310

48. SCHMIDT, E., E. W. SCHMIDT, WILDHIRT, E.,
Fermentaktivitätsbestimmungen in der menschlichen Leber im Verlauf der akuten Hepatitis
Klin. Wschr. 35, 1957, 842

49. SCHMIDT, E., E. W. SCHMIDT, E. WILDHIRT,
Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels im menschlichen Serum und in Leberpunktaten bei Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 36, 1958, 280

50. SCHMIDT, E., E. W. SCHMIDT, WILDHIRT, E.,
Fermentaktivitätsbestimmungen in der menschlichen Leber
Klin. Wschr. 37, 1959, 1221

51. SIDHOF, H., S. HOLLMANN, H. KELLNER und B. KAPINSKY,
Die leberspezifischen Enzyme Sorbitdehydrogenase und Phosphofructaldolase im Serum
Act. Hepato-Splenologica, Vol. 8, Juni 1961, Nr. 3

52. NEUMAYR, A., Neue Diagnostische Möglichkeiten bei Erkrankungen der Leber einschließlich des Karzinoms
Wien. Med. Wschr. 114, 10 : 157-162, 1964

53. SCHNEIDERBAUR, A., F. RETTENBACHER,
Die Bedeutung der Fruktose-1-Phosphat-Aldolase im Serum bei Leberparenchymerkrankungen
Wien. Med. Wschr. 111, 1961 Nr. 18/19
S. 322 - 326

54. LEUTHART, F., TESTA, E., J.P. WOLF,
Der enzymatische Abbau des Fructose-1-Phosphats in der Leber
Helv. chim. Acta 36, 1953, 227

55. FORSTER, G., JENNY, E.,
Der 1-Phosphofructaldolase-Test in der Leberdiagnostik
Helv. med. Acta 26, 1959, 673

56. MYSCHETZKY, A., und N.A. LASSEN,
Urea-Induced, Osmotic Diuresis and Alkalization of Urine in Acute Barbiturate Intoxication
The Journal of The American Med. Association
Sept. 21, 1963, Vol. 185, pp. 936-942

57. LASSEN, N.A., Treatment of Severe Acute Barbiturate Poisoning by Forced Diuresis and Alkalinization of Urine
Lancet: 2, 338-342, Aug. 1960

58. CLEMMESEN, Treatment of Poisoning During Past Twenty-Five Years
Danish Med. Bull. 6: 209-213 (Oct) 1959

59. CLEMMESEN, C. und N.A. LASSEN,
Circulatory Schock in Narcotic Poisoning with Special Reference to Treatment of Severe Acute Barbiturate Intoxication
Danish Med. Bull. 10: 100-103 (June) 1963

60. OHLSSON, W.T.L., Treatment by Blood Purification in Severe Acute Barbituric Acid Poisoning
Nord Med 42: 1471-1473 (Sept) 1949

61. LOUS, P., Plasma Levels and Urinary Excretion of Three Barbituric Acids After Oral Administration to Man,
Acta Pharmacol. 10: 147-165 (Sept) 1954

62. FRITZ, E., Intensivierte Infusions-Diurese-Therapie der akuten Schlafmittelvergiftung
Münch. Med. Wschr. Nr. 43: 2124-2129

63. v. CLARMANN, M., in Lehrbuch der Inneren Medizin,
herausgegeben von R. Gross und D. Jahn 1966,
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart
Abschn.: Akute Vergiftungen, S. 1128

64. HENTSCHEL, M., Die Antidottherapie der Schlafmittelvergiftung
Münch. Med. Wschr. 98. Jhrgg. 1956
Nr. 26: 889-893

65. SCHREINER, G.E., The Role of Hemodialysis (Artificial Kidney) in Acute Poisoning
A.M.A. Archives of Internal Medicine
Dec. 1958, Vol. 102, pp. 896-913

66. GOLDHAHN, W.E., und P. OTTO,
Zur extrakorporalen Hämodialyse von Barbitursäuren
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 13, 977-980, 1963

67. MAHER, J.F., G.E. SCHREINER, T.J. WATERS,
Osmotic Diuresis Due to Retained Urea After Release of Obstructive Uropathy
New England Journal of Medicine
268 : 1099-1104 (May 16), 1963

68. SHULMAN, A., Treatment of Barbiturate Poisoning
British Medical Journal, Sept. 3, 1955

69. LUBASH, G.D., H.F. BUNN,
A controlled Study of Induced Diuresis in Barbiturate Intoxication
Annals of Internal Medicine 62, 1965 No. 2, February p. 246

70. LINTON, A.L. et al., Forced Diuresis and Haemodialysis in Severe Barbiturate Intoxication
The Lancet 1964/I, No. 7341, 9.V., p. 108

LEBENSLAUF

Am 10. März 1941 wurde ich, Hans-Georg Maier, als Sohn des Oberregierungsrates J. W. Maier in München geboren. Hier verbrachte ich meine Kindheit, hier besuchte ich auch von 1947-1951 die St. Anna Volksschule. 1951 trat ich in das Wilhelms-Gymnasium in München ein. 1955 wechselte ich aus persönlichen Gründen die Schule und besuchte bis zur Reifeprüfung 1961 das Maximilians-Gymnasium in München-Schwabing.

Noch im gleichen Jahr begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1962 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, 1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Schließlich, 1967, beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.